Apuntes sobre tecnología farmacéutica

Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas

Editor

Ramon Salazar Macian

EDITORIAL SINTESIS

Apuntes sobre tecnología farmacéutica

Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas

Editor
Ramon Salazar Macian

EDITORIAL SINTESIS

Apuntes sobre tecnología farmacéutica

Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas

Esta primera edición ha sido patrocinada por SAR Labortecnic con motivo de su próximo 35 aniversario.

Barcelona, noviembre de 2010.

SAR Labortecnic, S.A. c/ Cuzco, 55 (Pol. Industrial del Besos), 08030 Barcelona.
Telf.: 93 3456700; Fax: 93 3461304
email: labortecnic@labortecnic.com; web: www.labortecnic.com

Equipos e Instalaciones para la Industria Químico-Farmacéutica y Afines

© Ramon Salazar Maclan (ed.)

© EDITORIAL SÍNTESIS, S.A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono: 91 593 20 98
http://www.sintesis.com

ISBN: 978-84-995839-5-2

Impreso en España - Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S.A.

A mi hermana Matilde:

A la meva germana Matilde, plena de vida,
el meu agraïment pel seu soport des de sempre.
De petits eram pobres pero molt feliços.
No ens va mancar mai res,
perquè res voliam.
Si, voliam pau i convivencia

Ramon Salazar Macian

Hoy, en la investigación, se han de hacer grandes inversiones. Para mí, es fundamental y necesario que haya buenos maestros que ayuden a pensar y reflexionar.

Ramon Salazar Macian

"Quien no está preparado hoy, menos lo estará mañana".

Ovidio (emperador romano).

"En cualquier responsabilidad que tengamos, lo urgente no ha de impedir ocuparnos de lo importante".

La Biblia para un especialista en tecnología farmacéutica es conocer el origen, el porqué, para qué, cómo, dónde y cuándo del medicamento, pero siempre todos los estudios se han de planificar, programar y trabajar sistemáticamente.

Ramon Salazar Macian

AGRADECIMIENTOS

Este libro se ha podido editar, en primer lugar, gracias a la colaboración de todos los autores que intervienen, profesores de la Unidad de Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona y otros profesionales de la industria Farmacéutica.
En segundo lugar, y en especial, gracias al interés y ofrecimiento de Gabriel Armendáriz, gerente de SAR-LaborTecnic, por patrocinar la primera edición de este nuevo libro.
A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

Ramon Salazar Macian

PRESENTACIÓN

Prologar un libro es un honor y una importante responsabilidad: en pocas líneas debe presentarse al lector la personalidad del autor y la importancia del tema tratado. No obstante, tratándose de un libro de ciencia farmacéutica y del último, hasta el momento, de la colección de "Apuntes sobre tecnología farmacéutica", de reconocido prestigio en el sector, sin duda los lectores interesados conocen ya la orientación del libro, y lo que desean con su lectura es poner al día sus conocimientos sobre las formas farmacéuticas recubiertas.

Ramon Salazar aúna ser profesor universitario, con lo que supone de docente e investigador, con ser una persona de amplia experiencia industrial, tras 36 años en la industria, desde los puestos básicos hasta la Dirección Técnica y con una amplia formación en la edición de libros científicos.

Con este bagaje previo, el profesor Salazar ha podido dar a este libro al mismo tiempo un tratamiento industrial profundo, no dejando de lado la pedagogía habitual de la que han disfrutado sus alumnos, sin olvidar hacer una pormenorizada actualización científica de la temática. Este acertado enfoque lo hace interesante tanto para quienes desean conocer las características básicas de la tecnología de recubrimiento, como para quienes desean estar al corriente de los últimos avances en el campo de los recubrimientos con una base económica y práctica en la que se unen calidad, tecnología farmacéutica y normativas regulatorias.

Han sido estos aspectos, rentabilidad industrial y calidad científica, los que el profesor Salazar ha enseñado en su dilatada etapa industrial y universitaria a sus alumnos y colaboradores.

El equipo de profesores universitarios y de expertos industriales que Ramon Salazar ha seleccionado para que colaboraran en el libro componen un grupo de especialistas y científicos selectos que en conjunto han recopilado las tendencias de la fabricación y control de una de las tecnologías que han aportado un avance importante en la modificación de la administración de principios activos, protegiéndolos o regulando su liberación para que los medicamentos en forma sólida alcancen nuevos objetivos terapéuticos.

En este volumen se da una orientación nueva a la serie de libros publicados hasta ahora por el profesor Salazar, presentando aspectos concretos de tecnología farmacéutica en lugar de temas generales como en los seis volúmenes editados anteriormente.

Confiemos en que esta actualización del estado de la técnica en las formas sólidas recubiertas sea el comienzo de una serie en la que se aborde para cada tecnología específica el nuevo enfoque industrial del medicamento, dirigido, cada vez más, a hacer diana en los puntos y el nivel donde se requiere su acción, disminuyendo sus efectos secundarios y aumentando su eficacia.

Barcelona, 2010
Rafael Beaus Codes
Ex presidente de AEFI

PRÓLOGO

En esta vida, para sobrellevarla mejor, todos hemos de tener aficiones. Personalmente, he tenido la suerte de encontrar la mía en el estudio. Debido a que en su día decidí estudiar las licenciaturas de Farmacia y Químicas en la Universidad de Barcelona, busqué y encontré trabajo en la industria farmacéutica, en la cual estuve trabajando durante más de 36 años, en los que al mismo tiempo compaginé la labor de profesor a tiempo parcial en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

Por tanto, mi vida profesional ha sido muy intensa; aún hoy día, jubilado, colaboro como asesor en la industria farmacéutica.

Por ello, he estudiado en todos estos años la evolución que ha habido en la industria farmacéutica, desde mi sitio de trabajo en el laboratorio y como profesor de la facultad.

He tenido que estudiar, desarrollar y dirigir numerosos registros, con distintas formas farmacéuticas y con muchos principios activos. Además, primero como responsable de galénica, segundo como responsable de fabricación y tercero como director técnico, he tenido ocasión de conocer y solucionar los problemas que aparecían durante la fabricación de un determinado lote de una especialidad farmacéutica.

Al ofrecerme la oportunidad de dejar la industria farmacéutica a los 60 años, volví a tener suerte, ya que estos últimos años, con la ayuda de un grupo de amigos, empecé a escribir los libros titulados genéricamente "Apuntes sobre tecnología farmacéutica".

Al revisar el contenido de éstos, he visto que no habíamos profundizado en el estudio de monografías de las formas farmacéuticas / de dosificación, entre otras cosas porque éste no fue el objetivo que nos habíamos planteado al iniciar e incluso al finalizar la colección.

Debido a ello, el presente libro se ha de considerar como una continuación de los anteriores editados en esta colección. En él estudiamos la fabricación y control de las formas farmacéuticas sólidas recubiertas, en especial las de liberación modificada.

Siempre me ha preocupado hacer las cosas bien, con calidad, no sólo para mi propia satisfacción, sino para ser útil a mi entorno. Muchas veces he comentado a mis alumnos que "una empresa no se valora por su capital social, por sus ventas, o por los edificios / valor de sus bienes inmobiliarios, sino por la calidad de su capital humano".

De esta manera, la empresa podrá facilitar que el cliente quede satisfecho al recibir un servicio, en nuestro caso, trabajadores de la industria farmacéutica, un medicamento que asegure su eficacia en determinada enfermedad.

Si la empresa es un hospital, el cliente es el enfermo y su preocupación debe ser que éste reciba el tratamiento adecuado con eficacia y calidad, en el más amplio sentido, de manera que al salir del hospital guarde un grato recuerdo del trato y la asistencia recibidos.

Si se habla de un profesor, el cliente es el alumno, y por ello ha de tratarlo excelentemente, con la esperanza de que los conocimientos impartidos le resulten eficaces en su vida profesional y humana.
Quiero insistir, una vez más, en que el saber y buen hacer de cada persona es muy importante, pero mucho más lo es formar un equipo con gente preparada en el cual todos vayamos en la misma dirección y tengamos el mismo objetivo. Ésta ha sido mi mayor ilusión en mi vida profesional: formar parte de un equipo coordinado. No quiero confundir al lector. ¡Es muy difícil! Pero no conozco otro camino mejor para realizar un trabajo con calidad y productividad.
Tengo la esperanza de que vosotros, lectores de este libro, nuestros clientes, tengáis ocasión de manifestar que sí, que los autores de este libro hemos realizado un buen servicio.

Ramon Salazar Macian

Director y coordinador

Salazar Maclan, Ramon:
Doctor en Farmacia. Licenciado en Farmacia y Ciencias Químicas. Ex profesor titular de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Ha trabajado profesionalmente en Laboratorios Doctor Esteve S.A. durante 36 años.

Autores:

Adalid Falcón, José María: licenciado en Farmacia. Socio director de AM Consulting.

Amela Navarro, Joaquín: doctor en Farmacia. Licenciado en Farmacia. Director de Desarrollo Galénico de Pharma Projet. Profesor asociado de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona.

Beaus Romero, Rafael: licenciado en Farmacia. Presidente de SVS.

Beaus Codes, Rafael: licenciado en Farmacia. Ex presidente de AEFI, asesor de calidad de la FDA (materias primas). Director general y fundador de AUDIT GMP.

Castejón Quílez, Mariano: licenciado en Farmacia. Responsable de Transferencias, Validaciones y Cualificaciones (Departamento de Dirección de Calidad). Grupo ESTEVE.

García Montoya, Encarna: doctora en Farmacia. Licenciada en Farmacia. Profesora titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

Lerín Riera, Ignacio: doctor en Farmacia, licenciado en Farmacia. Director general de Solpharma. Profesor asociado de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona.

Miñarro Carmona, Montserrat: doctora en Farmacia. Licenciada en Farmacia. Profesora titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona.

Miquel Serdà, Jaume: licenciado en Farmacia. Novartis S.A.

Muñoz Marín, Mª Ángeles: licenciada en Farmacia. Directora de Regulatory Affairs de SVS.

Palacín, Moreno, Javier: licenciado en Ciencias Químicas. Director comercial de Evonik (Eudragit).

Pérez Lozano, Pilar: doctora en Farmacia. Licenciada en Farmacia. Profesora asociada de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona.

Ruiz Combalia, Jordi: licenciado en Ciencias Químicas. Ex director de Control de Calidad de Bioibérica y miembro de la Comisión de la Farmacopea Europea (Materias Primas). Asesor-colaborador del Departamento Regulatory Affaire de Bioibérica.

Salazar Macian, Ramon: doctor en Farmacia. Licenciado en Farmacia y Ciencias Químicas. Ex profesor titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona.

Suñé i Negre, Josep M.ª: doctor en Farmacia, licenciado en Farmacia. Profesor titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona. Director técnico de la Planta Piloto de Desarrollo Farmacéutico de la Facultad de Farmacia.

Ticó Grau, Josep Ramón: doctor en Farmacia. Licenciado en Farmacia. Profesor titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona. Subdirector técnico de la Planta Piloto de Desarrollo Farmacéutico de la Facultad de Farmacia.

ÍNDICE

A.- INTRODUCCIÓN

TEMA 1.- INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS RECUBIERTAS

Salazar Macian, Ramon & García Montoya, Encarna

1.- Introducción 35
2.- Un poco de historia 36
3.- Definición. Clasificación y concepto 39
3.1.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles 39
3.2.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes 40
3.2.1.- Formas farmacéuticas de liberación retardada 40
3.2.2.- Formas farmacéuticas de liberación modificada/regulada 41
4.- Generalidades 44
4.1.- Material utilizado 44
4.1.1.- Pailas 44
4.1.2.- Equipos de lecho fluido 45
4.2.- Líquidos de recubrimiento 46
4.2.1.- Para formación de grageas 46
4.2.2.- Para formación de películas 46
5.- Grageado: recubrimiento con sacarosa 47
5.1.- Descripción del procedimiento 47
5.2.- Control en proceso físico 48
5.3.- Optimización de la técnica 48
6.- Recubrimiento filmógeno/pelicular 48
6.1.- Principales ventajas 49
6.2.- Descripción del procedimiento 49
6.2.1.- Recubrimiento en paila automática perforada 50
6.2.2.- Recubrimiento en lecho fluido 53
7.- Defectos que pueden aparecer en el proceso de recubrimiento 59
7.1.- Humedad en los núcleos 59
7.2.- Rugosidad en la superficie de los núcleos 59
7.3.- Piel de naranja 59
7.4.- Variaciones de color 60
7.5.- Cracking o grieta de la película/film 60
7.6.- Friabilidad de los núcleos 60
8.- Controles del producto terminado 60
8.1.- Características físicas/farmacotécnicas 60
8.2.- Características químicas 61
9.- Resumen y conclusiones 61
10.- Bibliografía 61

TEMA 2.- REVISIÓN TECNOLÓGICA DE LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS RECUBIERTAS

Ticó Grau, Josep Ramón & Miñarro Carmona, Montserrat

1.- Introducción 64
1.1.- Objetivos del recubrimiento 64

1.2.- Tipos de recubrimiento 64
2.- El núcleo o sustrato 66
2.1.- Tipos, formas y características de los núcleos 66
2.1.1.- Resistencia a la rotura 66
2.1.2.- Forma 67
2.1.3.- Friabilidad 67
2.1.4.- Superficie 67
2.1.5.- Tamaño 67
2.1.6.- Termosensibilidad 68
2.1.7.- Interacción entre núcleo y material de recubrimiento 68
2.2.- Cálculo de la cantidad de material de recubrimiento en relación al tipo de núcleo 69
3.- Grageado y otros productos recubiertos no peliculares 70
3.1.- Recubrimiento con sacarosa 70
3.2.- Excipientes en el proceso de grageado 70
3.2.1.- Formadores del recubrimiento 70
3.2.2.- Colorantes 71
3.2.3.- Aromas 71
3.2.4.- Lubrificantes 71
3.2.5.- Agentes alisadores (suavizantes) 71
3.2.6.- Agentes pulidores 71
3.2.7.- Estabilizadores de la suspensión 71
3.3.- Proceso de grageado 71
3.3.1.- Fase de aislamiento o sellado 72
3.3.2.- Fase de subcobertura 72
3.3.3.- Fase de aislamiento o cobertura 73
3.3.4.- Fase de coloración 73
3.3.5.- Fase de pulido 73
3.3.6.- Fase de impresión 73
3.4.- Formulaciones 73
3.4.1.- Formulaciones para la subcobertura 74
3.4.2.- Formulaciones para la subcobertura o polvos cubrientes 74
3.4.3.- Formulaciones de jarabes de carga 74
3.4.4.- Formulaciones de jarabes coloreados 75
3.4.5.- Formulaciones de soluciones de pulido 75
3.4.6.- Formulaciones de jarabes suspensión para recubrimientos uniformes (Método Tucker) 76
3.4.7.- Ejemplos de formulaciones sin sacarosa 76
4.- Cobertura pelicular (Film Coating) 77
4.1.- Excipientes en recubrimiento pelicular 77
4.1.1.- Polímeros formadores de películas 77
4.1.2.- Plastificantes 79
4.1.3.- Colorantes 81
4.1.4.- Disolventes 81
4.2.- Fundamentos de la cobertura pelicular 82
5.- Equipos para procesos de grageado y de recubrimiento pelicular 83
5.1.- Sistemas de pulverización 83
5.2.- Pailas convencionales 84
5.3.- Pailas con mayor eficacia de secado 85
5.4.- Parámetros del proceso - pailas 85
5.4.1.- Flujo de aire del proceso 85
5.4.2.- Temperatura del proceso 86
5.4.3.- Velocidad de la paila 87
5.4.4.- Aplicación de la pulverización 87
5.4.5.- Distribución del tamaño de la partícula 88
5.4.6.- Zona de recubrimiento 88

5.5.- Lecho fluido 89
5.5.1.- Fundamento 89
6.- Ensayos de control de formas farmacéuticas recubiertas 90
7.- Bibliografía 91

B.- DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS

TEMA 3.- EQUIPOS DE PAN COATING. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO. FUNCIONAMIENTO

Beaus Romero, Rafael & Castejón Quílez, Mariano

1.- Introducción 96
2.- Equipos de Pan Coating Manesty: descripción, características y estudio del diseño 96
2.1.- Características de los equipos de recubrimiento Manesty Premier™ 96
2.1.1.- Características del equipo 96
2.1.2.- Sistema de tratamiento del aire 99
2.1.3.- Sistema de pulverización 100
2.1.4.- Sistema de control 101
2.1.5.- Sistema de carga y descarga 102
2.1.6.- Sistema de limpieza 104
2.1.7.- Características técnicas/Modelos Premier™ 105
2.2.- Características de los equipos de recubrimiento Manesty XL® COTA 105
2.2.1.- Características del equipo 105
2.2.2.- Otras características 106
2.2.3.- Características técnicas/Modelos XLCOTA™ 108
2.3.- Características de los equipos de recubrimiento Manesty XL® LAB COATER 109
2.3.1.- Características del equipo 109
3.- Equipos de Pan Coating Glatt. Descripción, características y estudio del diseño 109
3.1.- Características de los equipos de recubrimiento GLATT® GC MASTER® 109
3.1.1.- Características del equipo 109
3.1.2.- Sistema de tratamiento de aire 111
3.1.3.- Sistema de pulverización 111
3.1.4.- Sistema de control 114
3.1.5.- Sistema de carga y descarga 115
3.1.6.- Sistema de limpieza 117
3.2.- Características de los equipos de recubrimiento GLATT® GC SMART® 119
3.2.1.- Características del equipo 119
3.2.2.- Sistema de pulverización 119
3.2.3.- Sistema de control 120
3.2.4.- Sistema de carga y descarga 121
3.2.5.- Sistema de limpieza 121
3.3.- Características de los equipos de recubrimiento GLATT® GMPC® (MULTI-PAN-COATER) 121
3.3.1.- Características del equipo 121
3.3.2.- Sistema de control 123
4.- Equipos de PAN COATING IMA. Descripción, características y estudio del diseño 123
4.1.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® PERFIMA® 123
4.1.1.- Características del equipo 123
4.1.2.- Sistema de pulverización 124
4.1.3.- Sistema de limpieza 125

4.2.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® GS HT-HE-P/RA-HP® 125
4.2.1.- Características del equipo 125
4.2.2.- Sistema de carga y descarga 127
4.2.3.- Sistema de limpieza 127
4.3.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® GS EVOLUTION® 129
4.3.1.- Características del equipo 129
4.3.2.- Sistema de carga y descarga 129
4.3.3.- Sistema de limpieza 130
4.4.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® GS LABORATORY EQUIPMENT® 131
4.4.1.- Características del equipo 131
5.- Bibliografía 132

TEMA 4.- EQUIPOS DE LECHO FLUIDO. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO. FUNCIONAMIENTO

Lerín Riera, Ignacio

1.- Introducción 133
2.- Proceso en lecho fluido 134
2.1.- Secado 134
2.2.- Granulación 135
2.3.- Recubrimiento 137
3.- Equipos de lecho fluido: diseño y funcionamiento 138
4.- Variables críticas del diseño 140
4.1.- Formulación 140
4.2.- Diseño del equipo 142
4.3.- Proceso 144
4.3.1.- Temperatura y humedad del aire de entrada 144
4.3.2.- Caudal del aire de entrada 147
4.3.3.- Caudal de pulverización y presión de pulverización 148
4.3.4.- Humedad del producto 149
4.3.5.- Tamaño del lote 150
4.3.6.- Distancia de pistola (top spraying) 150
5.- Estudio formal de un proceso de escalado 151
5.1.- Tamaño del lote 152
5.2.- Caudal del aire de entrada 153
5.3.- Caudal de pulverización y presión de pulverización 153
5.4.- Temperatura y humedad del aire de entrada 154
6.- Ejemplo práctico de un estudio de escalado (15 a 150 kg) 154
7.- Bibliografía 157

TEMA 5.- EQUIPOS DE EXTRUSIÓN Y ESFERONIZACIÓN. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO. FUNCIONAMIENTO

Ticó Grau, Josep Ramón & Miñarro Carmona, Montserrat

1.- Introducción 159
2.- Extrusores. Tipos de extrusores 160

2.1.- Extrusores de tornillo 160
2.1.1.- Características generales 160
2.1.2.- Extrusor de tornillo único 162
2.1.3.- Co-mezclador 164
2.1.4.- Extrusor de doble tornillo 164
2.1.5.- Extrusores de tamiz 164
2.1.6.- Extrusores de cilindros o rodillos 165
3.- Esferonizador 166
3.1.- Esferonizadores con aire 168
3.2.- Parámetros críticos del proceso 169
3.2.1.- Velocidad del disco 169
3.2.2.- Volumen de carga del tambor 169
3.2.3.- Geometría de las ranuras del disco 170
3.2.4.- Diámetro del disco 170
3.2.5.- Tiempo de retención 170
4.- Bibliografía 171

C.- CUALIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS

TEMA 6.- CUALIFICACIÓN DE UN EQUIPO DE RECUBRIMIENTO. PAN COATING

Amela Navarro, Joaquín

1.- Protocolo de cualificación de la instalación (IQ) de una unidad de recubrimiento Glatt PC-1500 177
1.1.- Objetivo de la cualificación 177
1.2.- Responsabilidades 177
1.3.- Descripción del equipo 179
1.4.- Procedimiento 181
1.5.- Criterios de aceptación 181
1.6.- Conclusiones 182
1.7.- Referencias 182
1.8.- Registro de desviaciones 182
1.8.1.- Objetivo 182
1.8.2.- Metodología 182
1.9.- Anexo: certificado de cualificación IQ 183
2.- Protocolo de cualificación operacional (OQ) de una unidad de recubrimiento Glatt PC-15009 185
2.1.- Objetivo de la cualificación 186
2.2.- Responsabilidades 186
2.3.- Descripción del equipo 186
2.4.- Análisis funcional 187
2.5.- Comprobación de los parámetros de seguridad 189
2.5.1.- Objetivo 189
2.5.2.- Equipo 189
2.5.3.- Metodología 189
2.5.4.- Criterios de aceptación 190
2.5.5.- Matriz de registro (I) 190
2.5.6.- Matriz de registro (II) 191
2.6.- Comprobación de la temperatura del aire de pre-entrada 192
2.6.1.- Objetivo 192

2.6.2.- Equipo 192
2.6.3.- Metodología 192
2.6.4.- Criterios de aceptación 192
2.6.5.- Matriz de registro 193
2.7.- Comprobación de la humedad relativa del aire de entrada 193
2.7.1.- Objetivo 193
2.7.2.- Equipo 193
2.7.3.- Metodología 194
2.7.4.- Criterios de aceptación 194
2.7.5.- Matriz de registro 194
2.8.- Comprobación de la temperatura del aire de entrada 195
2.8.1.- Objetivo 195
2.8.2.- Equipo 195
2.8.3.- Metodología 195
2.8.4.- Criterios de aceptación 195
2.8.5.- Matriz de registro 196
2.9.- Comprobación del caudal del aire de entrada 196
2.9.1.- Objetivo 196
2.9.2.- Equipo 197
2.9.3.- Metodología 197
2.9.4.- Criterios de aceptación 198
2.9.5.- Matriz de registro 198
2.10.- Comprobación de la presión de la suspensión 199
2.10.1.- Objetivo 199
2.10.2.- Equipo 199
2.10.3.- Metodología 199
2.10.4.- Criterios de aceptación 199
2.10.5.- Matriz de registro 200
2.11.- Comprobación de la presión de pulverización 200
2.11.1.- Objetivo 200
2.11.2.- Equipo 200
2.11.3.- Metodología 201
2.11.4.- Criterios de aceptación 201
2.11.5.- Matriz de registro 201
2.12.- Comprobación de la temperatura del aire de salida 202
2.12.1.- Objetivo 202
2.12.2.- Equipo 202
2.12.3.- Metodología 202
2.12.4.- Criterios de aceptación 202
2.12.5.- Matriz de registro 203
2.13.- Comprobación del indicador de la presión diferencial 203
2.13.1.- Objetivo 203
2.13.2.- Equipo 203
2.13.3.- Metodología 204
2.13.4.- Criterios de aceptación 204
2.13.5.- Matriz de registro 204
2.14.- Comprobación del indicador de la presión diferencial de los filtros 205
2.14.1.- Objetivo 205
2.14.2.- Equipo 205
2.14.3.- Metodología 205
2.14.4.- Criterios de aceptación 205
2.14.5.- Matriz de registro 206
2.15.- Comprobación del caudal de la suspensión 206
2.15.1.- Objetivo 206
2.15.2.- Equipo 206
2.15.3.- Metodología 207

2.15.4.- Criterios de aceptación 207
2.15.5.- Matriz de registro 207
2.16.- Comprobación del filtro absoluto 208
2.16.1.- Objetivo 208
2.16.2.- Equipo 208
2.16.3.- Metodología 208
2.16.4.- Criterios de aceptación 208
2.16.5.- Matriz de registro 209
2.17.- Comprobación de la velocidad de giro del bombo 209
2.17.1.- Objetivo 209
2.17.2.- Equipo 209
2.17.3.- Metodología 210
2.17.4.- Criterios de aceptación 210
2.17.5.- Matriz de registro 210
2.18.- Comprobación del sistema de limpieza 210
2.18.1.-Objetivo 210
2.18.2.- Equipo 211
2.18.3.- Metodología 211
2.18.4.- Criterios de aceptación 211
2.18.5.- Matriz de registro 211
2.19.- Conclusiones 212
2.20.- Referencias 212
2.21.- Registro de desviaciones 213
2.21.1.- Objetivo 213
2.21.2.- Metodología 213
3.- Anexo. Certificado de cualificación de OQ 214
4.- Bibliografía 215

TEMA 7.- CUALIFICACIÓN DE UN EQUIPO DE LECHO FLUIDO

Lerín Riera, Ignacio

1.- Introducción 217
2.- Normativas de aplicación 218
3.- Proyecto de cualificación: equipo de lecho fluido. Plán Máster de Cualificación 218
3.1.- Introducción 219
3.2.- Alcance 219
3.3.- Hoja de aprobación del plan máster 220
3.4.- Planificación del proyecto 220
3.4.1.- Consideraciones generales 220
3.4.2.- Organización del proyecto 221
3.4.3.- Responsabilidades 221
3.4.4.- Estrategia de cualificación 221
3.5.- Proyecto de cualificación 222
3.5.1.- Protocolo de la cualificación del diseño (DQ) 222
3.5.2.- Protocolo de la cualificación de la instalación (IQ) 246
3.5.3.- Protocolo de la cualificación operacional (OQ) 254
4.- Bibliografía 259

TEMA 8.- CUALIFICACIÓN DE UN EQUIPO DE EXTRUSIÓN - ESFERONIZACIÓN

Lerín Riera, Ignacio

1.- Introducción 261
2.- Proyecto de cualificación: Plan Máster de Cualificación (PMC). Equipo de Extrusión-Esferonización 261
2.1.- Objeto 262
2.2.- Estrategia de cualificación 262
2.3.- Aprobación del plan máster 263
2.4.- Lista de abreviaturas 263
2.5.- Revisión histórico documento 264
2.6.- Equipo de cualificación 264
2.7.- Planificación del proyecto 265
2.8.- Actividades de cualificación 267
2.8.1.- Protocolo de la cualificación del diseño (DQ) 267
2.8.2.- Protocolo de la cualificación de la instalación (IQ) 277
2.8.3.- Protocolo de la cualificación operacional (OQ) 284
3.- Bibliografía 289

D.- TECNOLOGÍA. DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS DE PELLETIZACIÓN

TEMA 9.- RECUBRIMIENTO POR TECNOLOGÍA DE POWDER LAYERING

Castejón Quílez, Mariano & Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción 293
2.- Clasificación de las diferentes técnicas de proceso de Powder Layering 294
2.1.- Técnicas de Powder Layering basadas en uso de líquidos no acuosos 295
2.2.- Técnicas de Powder Layering basadas en uso de sólidos 296
2.3.- Powder Layering convencional, basado en el uso de soluciones aglutinantes ... 298
3.- Estudio del proceso de recubrimiento para equipos de Pan Coating convencional/Powder Layering convencional 298
3.1.- Características de los equipos de Pan Coating convencionales 298
3.2.- Variables críticas de este tipo de procesos en equipos de Pan Coating convencionales 299
4.- Estudio del recubrimiento por tecnología de Powder Layering para proceso en granulador centrífugo 301
4.1.- Características de los equipos granuladores centrífugos 301
4.1.1.- Ejemplo de características del equipo Glatt® 301
4.1.2.- Descripción del proceso en granulador centrífugo 301
4.1.3.- Propiedades del producto 303
4.2.- Variables críticas de este tipo de procesos en granulador centrífugo 303
5.- Algunos ejemplos de formulaciones por tecnología de Powder Layering 305
5.1.- Ejemplos de formulaciones por tecnología de Powder Layering para liberación pulsátil o para liberación modificada 305
5.2.- Ejemplos de formulaciones por tecnología de Powder Layering en lecho fluido 306
6.- Bibliografía 306

TEMA 10.- PELLETIZACIÓN POR LA TECNOLOGÍA DE NEBULIZACIÓN/SPRAYADO DE SOLUCIONES O SUSPENSIONES

García Montoya, Encarna & Beaus Romero, Rafael

1.- Fundamentos del proceso 307
2.- Equipos útiles para el proceso de pelletización por recubrimiento por capas de líquido 310
2.1.- Pailas de recubrimiento tradicionales 311
2.2.- Lecho fluido tradicional 312
2.3.- Wurster 313
2.4.- Granuladores centrífugos o rotatorios 315
2.5.- Equipo auxiliar: sistemas de nebulización o atomización 318
3.- Formulación 318
3.1.- Características de las suspensiones. Suspensiones de recubrimiento 318
4.- Características del producto obtenido por recubrimiento de líquidos nebulizados 319
5.- Resumen 319
6.- Ejemplos comercializados 320
7.- Bibliografía 325

E.- ESTUDIOS DE DESARROLLO

TEMA 11.- ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS EN DESARROLLO FARMACÉUTICO

Amela Navarro, Joaquín

1.- Introducción 330
2.- Desarrollo farmacéutico 331
2.1.- Desarrollo de la formulación 332
2.2.- Desarrollo del proceso de elaboración 332
3.- Validación galénica 335
3.1.- Protocolo de validación 335
3.2.- Informe de validación 337
4.- Documentación a presentar a la Administración 337
5.- Anexo 1. Ejemplo de validación de desarrollo farmacéutico. Caracterización / Optimización de un proceso de obtención de comprimidos de liberación modificada 341
5.1.- Objetivo 342
5.2.- Estudio del proceso de elaboración de comprimidos 342
5.2.1.- Proceso de elaboración 342
5.2.2.- Diagrama de flujo del proceso 344
5.2.3.- Análisis de puntos críticos 345
5.2.4.- Plan experimental 345
5.2.5.- Plan de muestreo 348
5.2.6.- Criterios de aceptación 349
5.2.7.- Tablas de resultados y conclusiones 350
5.3.- Estudio del proceso de recubrimiento 351
5.3.1.- Proceso de elaboración 351
5.3.2.- Diagrama de flujo del proceso 353
5.3.3.- Análisis de puntos críticos 354

5.3.4.- Plan experimental 354
5.3.5.- Plan de muestreo 356
5.3.6.- Criterios de aceptación 356
5.3.7.- Tablas de resultados y conclusiones 357
5.4.- Anexo: Modificaciones del plan de optimización 358
6.- Anexo 2. Ejemplo de validación de desarrollo farmacéutico. Verificación de un proceso de obtención de comprimidos recubiertos de liberación modificada .. 359
6.1.- Generalidades 360
6.2.- Organización 360
6.2.1.- Grupo de validación 360
6.2.2.- Responsabilidades 360
6.3.- Descripción del proceso de fabricación 361
6.3.1.- Composición del producto 361
6.3.2.- Diagrama del proceso de fabricación 362
6.3.3.- Controles en proceso 364
6.4.- Parámetros críticos 365
6.5.- Criterios de aceptación 366
6.5.1.- Granulado 366
6.5.2.- Mezcla final 366
6.5.3.- Ensayos durante la compresión 366
6.5.4.- Ensayos después de la compresión 367
6.5.5.- Recubrimiento 367
6.5.6.- Control del producto final (bulk) 367
6.6.- Resultados 367
6.6.1.- Premezcla I 367
6.6.2.- Secado 368
6.6.3.- Premezcla II 368
6.6.4.- Mezcla final 370
6.6.5.- Compresión 372
6.6.6.- Recubrimiento 374
6.6.7.- Control de los comprimidos finales 377
6.7.- Conclusiones 377
6.8.- Anexos 377
7.- Bibliografía 377

TEMA 12.- VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA. CAMBIO DE ESCALA E INDUSTRIALIZACIÓN

Castejón Quílez, Mariano & Beaus Romero, Rafael

1.- Introducción 379
2.- Validación del proceso 380
2.1.- Historia y regulaciones de la validación 382
2.2.- GMP Europeas: Anexo 15 383
2.3.- Guía de la FDA – Noviembre 2008: nuevo enfoque de la validación de procesos 383
2.3.1.- Diseño del proceso 388
2.3.2.- Cualificación del proceso 388
2.3.3.- Verificación continua del proceso 389
3.- Introducción al cambio de escala 390
4.- Normativas aplicables al cambio de escala 392
4.1.- Circular Nº 05/2004 393

4.2.- SUPAC – IR 395
4.3.- SUPAC – MR 397
4.4.- SUPAC – SS 400
4.5.- SUPAC – TDS 400
4.6.- ICH Q8 401
4.7.- ICH Q9 401
4.8.- CMC FDA 401
5.- Transposición de escala 402
6.- Esquema de procesos de formas sólidas recubiertas 403
6.1.- Comprimidos recubiertos 403
6.2.- Pellets 406
7.- Bibliografía 409

TEMA 13A.- RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. APLICACIÓN A LAS FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS

Pérez Lozano, Pilar & Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción 411
2.- Consideraciones generales 413
2.1.- Causas de inestabilidad 414
2.2.- Incompatibilidades 416
2.3.- Estudios de formulación 416
2.4.- Función y utilización de los excipientes 418
3.- Estudios de desarrollo 420
3.1.- Sistemática de los estudios de desarrollo 421
3.2.- Clasificación de los estudios de estabilidad 422
3.3.- Programación de los estudios de estabilidad. Ensayos clínicos 422
3.4.- Desarrollo de los estudios de estabilidad 423
4.- Resumen del protocolo a seguir para cada lote en un programa de estabilidad 424
5.- Estudios de estabilidad. Aplicación a las formas farmacéuticas recubiertas. Consideraciones prácticas 424
5.1.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles 424
5.2.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes 425
6.- Aplicación de la validación en los estudios de estabilidad en formas de dosificación recubiertas 427
7.- Problemas de estabilidad en formas farmacéuticas recubiertas: diseño y aplicación del análisis de calidad y puntos críticos del diseño y del proceso 428
8.- Bibliografía 429

TEMA 13B.- ESTUDIO DE POLÍMEROS DE EUDRAGIT. PROPIEDADES. SU APLICACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: EJEMPLOS PRÁCTICOS

Palacín Moreno, Javier & Salazar Macian, Ramon

1.- Resumen 432
2.- Introducción 432
3.- Características de los polímeros metal-acrílicos y acrílicos 435
3.1.- Descripción y manufactura de poli(*meta*)crilatos 435
3.2.- La masa molecular 439

3.3.- *Glass Transition Temperature* (TG) 439
3.4.- *Minimum Film-Forming Temperature* (MFT/MFFT) (temperatura mínima de formación del film) 440
4.- Clasificación y uso comercial 442
5.- Principales consideraciones en la utilización de Eudragit polímeros 444
5.1- Preparación de la suspensión a pulverizar 444
5.2.- Contenido de sólidos 445
5.3.- Aparatos de agitación y homogenización 445
5.4.- Estabilidad de la suspensión a pulverizar 445
5.5.- Temperatura del producto como parámetro principal en lecho fluido 446
5.6.- Velocidad de pulverizado 446
5.7.- Tratamiento después del recubrimiento de la membrana (*Post Coating Treatment*) 447
5.8.- Curado (*Curing*) 447
5.9.- Medidas *Antitacking* (antiaglomerantes) 448
5.10.- Recubrimientos multicapas (*Multilayer Coatings*) 448
5.11.- Combinaciones de polímeros de Eudragit 449
5.11.1.- Combinaciones compatibles 449
5.11.2.- Eudragit en combinación con otros polímeros 449
5.12.- Productos que mejoran la permeabilidad 449
5.13.- Parámetros básicos en el recubrimiento 450
6.- Formulaciones básicas para Sustained - release. Ejemplos de recubrimientos entéricos y con Eudragit RS y RL 451
6.1.- Formulaciones entéricas 451
6.2.- Polímeros pH - dependientes para matrices Sustained - Release 451
6.3.- Formulaciones con Eudragit RS y RL 30 D 452
6.3.1.- Ejemplos 453
7.- Resumen y conclusiones 458
8.- Bibliografía 458

F.- EJEMPLOS PRÁCTICOS

TEMA 14.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y EJEMPLO PRÁCTICO

Miquel Serdà, Jaume & Adalid Falcón, Jose M.[1]

1.- Introducción 462
2.- Comprimidos de liberación retardada 464
3.- Pruebas para el control de la gastrorresistencia 466
4.- Ejemplo de proceso de fabricación de un comprimido de liberación retardada 466
4.1.- La fórmula 467
4.2.- El proceso de granulación 468
4.3.- El proceso de compresión 472
5.- Tecnología de recubrimiento para la fabricación de un comprimido de liberación retardada 473
6.- Validación del proceso de fabricación de un comprimido de liberación retardada 476
6.1.- El protocolo de validación 476
6.1.1.- Análisis de riesgo 476
6.1.2.- Muestreo 478

6.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación 481
6.2.- Otras consideraciones en la validación del proceso 482
7.- Comprimidos de liberación prolongada 483
8.- Pruebas para el control de la liberación prolongada 485
9.- Tecnología de granulación en spray para la fabricación de un comprimido de liberación prolongada 486
10.- Ejemplo de proceso de fabricación de un comprimido de liberación prolongada por granulación en spray 488
10.1.- La fórmula 489
10.2.- El proceso de granulación 490
11.- Validación del proceso de fabricación de comprimidos de liberación prolongada por granulación en spray 492
11.1.- El protocolo de validación 493
11.1.1.- Análisis de riesgo 493
11.1.2.- Muestreo 495
11.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación 496
11.2.- Otras consideraciones en la validación del proceso 497
12.- Tecnología de "Heat and cooling" para la fabricación de un comprimido de liberación prolongada 498
13.- Ejemplo de proceso de fabricación de un comprimido de liberación prolongada por "Heat and cooling" 499
14.- Validación del proceso de fabricación de comprimidos de liberación prolongada por granulación por "Heat and cooling" 501
14.1.- El protocolo de validación 502
14.1.1.- Análisis de riesgo 502
14.1.2.- Muestreo 505
14.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación 506
14.2.- Otras consideraciones en la validación del proceso 507
15.- Bibliografía 508

TEMA 15.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE PELLETS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE OMEPRAZOL

Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción 509
2.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y farmacocinética 510
3.- Procedimiento de análisis del principio activo (Ph Eur) 511
3.1.- Características físicas y químicas 512
3.2.- Métodos de identificación y análisis del principio activo e impurezas 512
4.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar 513
4.1.- Tecnología: obtención de pellets por nebulización/pulverización sobre núcleo inerte 514
4.2.- Tecnología: obtención de pellets por extrusión-esferonización 521
5.- Fabricación y control de pellets por nebulización 522
5.1.- Protocolo de elaboración 523
5.2.- Protocolo de acondicionamiento 533
6.- Análisis del producto acabado (USP) 539
6.1.- Muestreo del producto acabado 539
6.1.1.- Muestras para análisis final / Químico y microbiológico 540
6.2.- Métodos de identificación y análisis del producto acabado (riqueza e impurezas) 540
6.3.- Programa de estabilidad del producto acabado 545
7.- Almacenamiento y distribución 546

8.- Anexo 1.- Ejemplo práctico de una guía de fabricación de omeprazol 547
8.1.- Protocolo de elaboración 547
8.2.- Protocolo de acondicionamiento 559
9.- Anexo 2 - Ejemplo práctico. Muestreo durante el llenado y acondicionamiento de cápsulas de omeprazol 582
9.1.- Muestreo para control de proceso durante el llenado de cápsulas de gelatina dura conteniendo pellets de omeprazol de 20 mg 582
9.2.- Muestreo para controles de laboratorio 583
9.3.- Muestreo de producto acabado 584
10.- Bibliografía 586

TEMA 16.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE TEOFILINA

Suñé i Negre, Josep M.ª

1.- Introducción 587
2.- Características físicas, químicas y galénicas de la teofilina 588
3.- Comprimidos matriciales de liberación prolongada de teofilina 589
4.- Comprimidos de liberación prolongada a partir de un granulado de teofilina recubierto 592
4.1.- Ejemplo 1 594
4.2.- Ejemplo 2 596
5.- Comprimidos matriciales de hinchamiento controlado de teofilina 598
6.- Comprimidos recubiertos de liberación sostenida de teofilina obtenidos mediante tecnología "hot-melt coating" 600
7.- Otros comprimidos de liberación modificada de teofilina 604
8.- Control de calidad de comprimidos de liberación modificada de teofilina 606
9.- Bibliografía 608

TEMA 17.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE PELLETS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE METILFENIDATO SR

Salazar Macian, Ramon & Adalid Falcón, José M.ª

1.- Introducción 611
2.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y farmacocinética 612
3.- Procedimiento de análisis del principio activo (Ph Eur) 613
3.1.- Características físicas y químicas 613
3.2.- Métodos de identificación y análisis del principio activo e impurezas 614
4.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar. Pellets de metilfenidato SR - 12 horas por nebulización sobre núcleos inertes 615
4.1.- Actividades a realizar en el desarrollo de metilfenidato SR-12 616
Fase 1.- Estudios de preformulación 616
Fase 2.- Dominio de la técnica 617
Fase 3.- Estudios de formulaciones previas 620
3.1.- Estudios de formulaciones previas. Esquema de desarrollo 620
3.2.- Fundamento y factores principales que hemos de tener en cuenta en el desarrollo y posterior fabricación de estos pellets ... 621
Fase 4.- Estudios de la formulación elegida: formulación definitiva 626
4.1.- Método de fabricación y control de pellets de metilfenidato multicapa 627

4.2.- Descripción y estudio 627
4.3.- Ejemplo práctico. Método de fabricación a nivel escala de laboratorio 628
4.2.- Controles del proceso 631
4.2.1.- Controles previos al proceso. Análisis del principio activo y excipientes ... 631
4.2.2.- Controles durante el proceso 632
5.- Análisis del producto acabado (USP) 634
5.1.- Muestreo del producto acabado 634
5.2.- Métodos de identificación y análisis del producto acabado (riqueza e impurezas) 635
5.3.- Programa de estabilidad del producto acabado 638
6.- Almacenamiento y distribución 639
7.- Anexo 1.- Guía de fabricación. Protocolo de acondicionamiento 640
8.- Anexo 2.- Ejemplo: estabilidad del HCL metilfenidato en solución acuosa a distintos pH 641
9.- Anexo 3.- Presentaciones más usuales en el mercado farmacéutico 643
10.- Bibliografía 643

TEMA 18.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE NIFEDIPINO TIPO OROS

Ticó Grau, Josep Ramón

1.- Introducción 645
2.- Estudios de preformulación 646
2.1.- Características fisicoquímicas del principio activo 650
3.- Formulación 651
3.1.- Compartimento activo 651
3.2.- Compartimento de empuje 651
3.3.- Recubrimiento 651
4.- Tecnología de fabricación 652
4.1.- Recubrimiento con acetato de celulosa 653
4.2.- Perforación de la capa de acetato de celulosa 653
4.3.- Recubrimiento de protección a la luz 653
5.- Control de calidad 654
6.- Bibliografía 655

G.- CALIDAD Y NORMATIVAS

TEMA 19.- CONTROL DE CALIDAD DE FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS

Pérez Lozano, Pilar & Ruiz Combalia, Jordi

1.- Introducción 659
2.- Ensayos para el control de calidad de formas farmacéuticas recubiertas 659
3.- Ensayos de disolución 660
3.1.- Estudio de la solubilidad del principio activo 662
3.2.- Ensayos de disolución según Ph Eur y USP 664

3.3.- Ensayos de disolución para formas farmacéuticas de liberación modificada ... 667
3.3.1.- Formas farmacéuticas de liberación prolongada ... 667
3.3.2.- Formas farmacéuticas de liberación retardada ... 670
3.4.- Validación del ensayo de disolución ... 674
4.- Bibliografía ... 678

TEMA 20.- NORMATIVAS REGULATORIAS A SEGUIR EN EL REGISTRO DE UN NUEVO MEDICAMENTO DE FORMA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Muñoz Marín, M.ª Ángeles

1.- Introducción ... 681
1.1.- Visión general de un expediente de Registro ... 681
1.2.- Tipos de procedimiento ... 683
1.3.- Tipos de solicitudes en Europa ... 684
1.3.1.- Solicitudes bibliográficas ... 684
1.3.2.- Solicitudes abreviadas ... 684
1.3.3.- Solicitudes completas ... 685
1.4.- Mantenimiento de un expediente de Registro en Europa ... 685
1.4.1.- Modificaciones del registro ... 685
1.4.2.- Revalidaciones ... 685
1.4.3.- Informes periódicos de seguridad (IPS) ... 686
2.- Módulo 3 de Calidad en un expediente de registro CTD (Common Technical Document) ... 686
2.1.- Contenido Módulo 3 ... 686
2.1.1.- 3.2.P.2. Desarrollo farmacéutico ... 686
2.1.2.- 3.2.P.3. Fabricación ... 689
2.1.3.- 3.2.P.5. Control del producto terminado ... 691
2.1.4.- 3.2.P.8. Estabilidad ... 693
2.2.- Peculiaridades de las formas farmacéuticas de liberación prolongada ... 695
2.2.1.- Desarrollo farmacéutico (objetivos terapéuticos de la forma de liberación, métodos de disolución, estudios de biodisponibilidad, perfiles de disolución comparativos, comparación in vitro - in vivo) ... 695
2.2.2.- Análisis ... 696
2.2.3.- Variaciones ... 696
2.3.- Peculiaridades de las formas farmacéuticas de liberación retardada ... 697
2.3.1.- Desarrollo farmacéutico ... 697
2.3.2.- Análisis ... 697
2.3.3.- Variaciones ... 698
3.- Bibliografía ... 698

INTRODUCCIÓN

Al iniciar este libro, pienso en que **es un reto más en mi vida profesional** y que sería una pena no afrontarlo. Es verdad que ya soy un "viejo profesor", pero la ilusión, y sobre todo el convencimiento que tengo de que será una obra muy útil para los estudiantes de tecnología farmacéutica –tanto para los que cursan la carrera de Farmacia como para los profesionales de la industria–, es por lo que he decidido editar este nuevo texto de "Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas".

Para ello, cuento con un excelente equipo de profesionales: unos, profesores de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Barcelona, y otros, insignes profesionales de la industria químico- farmacéutica, todos ellos con conocida y reconocida experiencia en el campo del recubrimiento de formas sólidas.

He de recordar que en el último libro editado de la colección "Apuntes sobre tecnología farmacéutica", *Cualificación y Validación,* en 2007, me despedía de los lectores, ya que consideré concluido el ciclo que nos habíamos propuesto para editar unos libros de tecnología que **"abarcaran el camino de la gestión de la calidad integral"** en la industria farmacéutica, con el objetivo de conseguir trabajar sin errores desde la base y poner al día todas las actividades que se realizan en la industria farmacéutica orientadas a proporcionar a la sociedad medicamentos de calidad, seguridad y eficacia.

Sin embargo, transcurrido un tiempo, me he dado cuenta de que es una lástima haber cerrado el ciclo de esta colección, y como rectificar es de sabios (eso dicen, aunque no estoy muy convencido), es por lo que, al igual que algunos artistas afirman que se retiran y nunca se acaban de retirar (mientras tienen salud), impulsado por mi ilusión y alentado por mis íntimos amigos, los cuales han colaborado a lo largo de estos años en esta colección, me atrevo a continuarla con su ayuda y con la ayuda de otros compañeros, también autores de este libro.

He de manifestar que esta obra tiene su origen en la recopilación de los seminarios y másteres sobre Tecnología Farmacéutica que se han importado en la Facultad de Farmacia por la mayoría de los autores desde 1980 y recoge, en especial, los últimos adelantos en fabricación y control de estas formas de dosificación recubiertas. Consta de 20 temas, los cuales pretenden abarcar aspectos fundamentales: concepto y desarrollo farmacéutico de estas formas de dosificación, tipos de recubrimientos, principales equipos que se utilizan, cualificación de los equipos, fabricación y control de las principales técnicas de fabricación que se utilizan, ejemplos prácticos de fabricación, validación de los procesos, estudios de estabilidad y evaluación analítica de las formas de dosi-

ficación de liberación modificada, y finalmente normativas regulatorias para el estudio y desarrollo de estas formas de dosificación.
Al editar este libro, he de recordar a los amigos lectores que en los albores del siglo xxi, la sociedad / empresa ha de ser democrática, colaboradora, polivalente, sin compartimentos estancos, sin "mafias", y todo ello se ha de reflejar a través de la empresa, en donde cada uno de nosotros sepamos trabajar en equipo y todos en la misma dirección, es decir, con los mismos objetivos.
También he de confesar mi preocupación por la escasa productividad que aún hoy día tiene la industria de nuestro país, una de las más bajas de la Unión Europea. Estoy convencido de que principalmente es debido a la falta de calidad moral y profesional de nuestros directivos, sea cual sea el tipo de industria, y que esta calidad ha de venir inculcada desde las escuelas y universidades, en las cuales considero que también falta calidad en algunas personas, que muchas veces además va acompañada de falta de vocación.

Espero que este libro sea de utilidad para todos los lectores que estén fabricando estos productos y a los que tengan que fabricarlos. Se ha pretendido que sea un libro eminentemente práctico y pedagógico.
Tengo la esperanza de haberlo conseguido.

Ramon Salazar Macian

A.- INTRODUCCIÓN

TEMA 1.- INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS RECUBIERTAS

Salazar Macian, Ramon & García Montoya, Encarna

1.- Introducción 35
2.- Un poco de historia 36
3.- Definición. Clasificación y concepto 39
  3.1.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles 39
  3.2.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes 40
    3.2.1.- Formas farmacéuticas de liberación retardada 40
    3.2.2.- Formas farmacéuticas de liberación modificada/regulada 41
4.- Generalidades 44
  4.1.- Material utilizado 44
    4.1.1.- Pailas 44
    4.1.2.- Equipos de lecho fluido 45
  4.2.- Líquidos de recubrimiento 46
    4.2.1.- Para formación de grageas 46
    4.2.2.- Para formación de películas 46
5.- Grageado: recubrimiento con sacarosa 47
  5.1.- Descripción del procedimiento 47
  5.2.- Control en proceso físico 48
  5.3.- Optimización de la técnica 48
6.- Recubrimiento filmógeno/pelicular 48
  6.1.- Principales ventajas 49
  6.2.- Descripción del procedimiento 49
    6.2.1.- Recubrimiento en paila automática perforada 50
    6.2.2.- Recubrimiento en lecho fluido 53
7.- Defectos que pueden aparecer en el proceso de recubrimiento 59
  7.1.- Humedad en los núcleos 59
  7.2.- Rugosidad en la superficie de los núcleos 59
  7.3.- Piel de naranja 59
  7.4.- Variaciones de color 60
  7.5.- Cracking o grieta de la película/film 60
  7.6.- Friabilidad de los núcleos 60
8.- Controles del producto terminado 60
  8.1.- Características físicas/farmacotécnicas 60
  8.2.- Características químicas 61
9.- Resumen y conclusiones 61
10.- Bibliografía 61

1.- INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral son las formulaciones más utilizadas para la administración de medicamentos, del orden del

70%. Este hecho no resulta extraño, ya que presentan interesantes ventajas frente a otras formas farmacéuticas tanto desde el punto de vista fisiológico como tecnológico. **Entre éstas destacan la estabilidad física, química y biológica, la posibilidad de regular la liberación del fármaco a través del tracto gastrointestinal** o la eficiencia de sus procesos de fabricación frente a los de las otras formas farmacéuticas, entendiendo como eficiencia, calidad y productividad, en cada uno de los lotes que se fabrican.

Por otra parte, las farmacopeas y monografías técnicas vigentes han recogido y **normalizado los ensayos que se les deben aplicar para garantizar la calidad de los mismos,** de los cuales cabe destacar los ensayos de disolución como diferencial de las formas farmacéuticas de dosificación sólidas.

Mediante estos ensayos, el responsable de calidad puede asegurar que cualquier unidad de dosis del lote elaborado contiene una cantidad determinada y uniforme de principios activos, estables y biodisponibles en la forma farmacéutica, por lo tanto, producirá los mismos efectos terapéuticos que se obtuvieron con los lotes piloto. De esta manera, de una forma práctica y económica, se puede predecir la eficacia de la forma farmacéutica basándose en el cumplimiento de los límites mínimos de aceptabilidad en los ensayos.

Se ha de tener en cuenta que **uno de los ensayos fundamentales en las formas sólidas es el ensayo de disolución, el cual ha de cumplir con las directrices de las Farmacopeas y las normativas ICH en el caso de desarrollos farmacéuticos de nuevas sustancias activas o nuevas formas de dosificación.**

Los ensayos de disolución in vitro en todas las formas sólidas orales, tanto las de liberación inmediata como las de liberación modificada, proporcionan información sobre las características del principio activo, sobre la calidad de la formulación, así como sobre la calidad del proceso de producción.

Una vez normalizado el perfil de disolución para una especialidad determinada, permite comparar los perfiles obtenidos con diferentes especialidades en estudio, lo que conlleva a poder aplicar estos ensayos a los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia.

Asimismo, **el ensayo de disolución, en los lotes de fabricación comerciales, asegura que la biodisponibilidad y en su lugar la eficacia terapéutica será la esperada y diseñada en los estudios clínicos.**

No se ha de olvidar que **el perfil de disolución, que se obtiene en el ensayo de disolución in vitro es un factor crítico en los estudios de estabilidad** de las formas de dosificación sólidas y que éste ha de cumplir al final del periodo de validez de la especialidad los valores que exigen las distintas farmacopeas.

2.- UN POCO DE HISTORIA

En los siglos I y II, se utilizaban procesos de cobertura para revestir píldoras de mal sabor. En los libros de Abu Bakú Muhammad ben Zakariya al-Razí, conocido por Rhazés, se describen píldoras recubiertas. Al principio con distintos mucilagos y posteriormente se utilizaron oro y plata como materiales de cobertura. Avicena (980-1037) aplicó el recubrimiento de píldoras con plata.

Vale la pena citar que en el área de Barcelona,(Catalunya-España) se utilizaban en el siglo XVI fórmulas sólidas orales denominadas electuarios, en forma de tabletas. Estas formulaciones vienen descritas en *La Concordia* "Concordie Apothecariorum Barchinonensium", considerada como la primera farmacopea hispana y la segunda del mundo (1511 y segunda edición de 1586).

El Dr. Ramón Jordi, en el libro *Medicamentos usados en el siglo XVI en el área de Barcelona* realizó un detallado estudio de los medicamentos de esta farmacopea, comparada con los medicamentos de otras farmacopeas tales como Pharmacopea Cathalana (1686) de Alos, J. y la denominada Farmacopea Universale (1735).

En Francia, en el siglo XVII, el método de recubrimiento se utilizaba para enmascarar el sabor de píldoras y pastillas con oro y plata (Derenou). Asimismo, durante el siglo XIX se utilizaron los recubrimientos azucarados, que tuvieron su origen en los productos de pastelería, de tal manera que en 1837 y 1840 se registraron dos patentes de recubrimiento de píldoras y otras formas orales sólidas por azúcar.

Se ha de recordar también que el inglés Brockedon fue el primero, en 1843, en patentar la elaboración de píldoras, pastillas etc., por compresión de matrices.

El desarrollo de la tecnología conllevó el descubrimiento del proceso de compresión, apareciendo en Estados Unidos las primeras patentes de máquinas de comprimir en 1874-1876.

Vale la pena citar el *Libro Médico Azul de Fórmulas y Notas Terapéuticas y Reports sobre Nuevos Adelantos en la Química y Farmacia*, editado por Burroughs, Wellcome y Cia en Londres 1883. En este libro se habla por primera vez de píldoras comprimidas y tabletas comprimidas, con medicamentos de gran utilidad en aquel tiempo,tales como las tabletas Wyeth de clorato de potasa para la aplicación de remedios locales para el tratamiento de afecciones de la garganta y boca y también de bicarbonato de potasa para el tratamiento de la acidez gástrica y de otros muchos medicamentos.

Un detalle importante es que también se describe en este libro la aplicación y elaboración de las píldoras capsuladas de McK. & R. (Mc Kesson y Robbins) como gran novedad para enmascarar el mal sabor de numerosos productos medicinales. La envoltura de estas cápsulas era de gelatina.

A finales del siglo XIX y parte del siglo XX, se realizaron avances tecnológicos que permitieron crear recubrimientos azucarados a partir de comprimidos y píldoras en pailas de cobre, al principio con medios rudimentarios.

La **Farmacopea Oficial Española Novena edición (1954)** describe muy correctamente el concepto de comprimidos y la utilización de los excipientes que pueden tener "la finalidad de aglutinar, disgregar o simplemente diluir las sustancias comprimibles, facilitar por lubricación la compresión o **recubrir los comprimidos;** en todo caso han de ser sustancias totalmente inocuas y químicamente inertes frente a las medicamentosas, que integran el comprimido" y continúa con una exigencia que no tuvo aplicación práctica: "los comprimidos que han de ser aplicados en uso externo deberán estar coloreados en azul o rojo".

La evolución de las pailas en un proceso automático empezó a partir de los años 50 del siglo pasado, coincidiendo con la introducción de recubrimientos o coberturas filmógenas, también llamadas peliculares, lo que aportó procesos con mayor calidad, más reproducibles y desde luego a menor costo.

Asimismo ha existido una mejora y evolución constante en los equipos de recubrimiento, no solo en relación a las modificaciones automáticas en el proceso de recubrimientos en pailas, sino también en la aplicación de nuevas técnicas y equipos de recubrimiento.

A partir de 1960, y con los estudios de biofarmacia y farmacocinética, se conoce mejor el tránsito de los fármacos a través del sistema gastrointestinal y por ello aparecen numerosos artículos en los que se intenta mejorar la eficacia de las formas orales, con formas de dosificación que llamamos modificadas, en donde se consiguen tres objetivos fundamentales:

1. Liberar el fármaco de la forma farmacéutica sólida en el tramo (ventana) gastrointestinal en donde es más grande y más rápida la absorción.
2. Conseguir una liberación lenta con objeto de alcanzar niveles sistémicos de la sustancia activa durante un número determinado de horas.
3. Liberar el fármaco al nivel del tracto gastrointestinal requerido por su acción terapéutica, sea tópica o sistémica.

Se ha de observar que, paralelamente al desarrollo de estos estudios, también se consiguió obtener formas parenterales de acción sistémica duradera, (vale la pena recordar la penicilina-procaína, por ser una de las primeras de gran importancia terapéutica que se aplicó y con gran éxito), si bien a nivel terapéutico las formas parenterales se han restringido mucho y hoy día se aplican fundamentalmente en enfermedades infecciosas y a nivel hospitalario. Ello es debido a la facilidad de administración de las formas orales y también a su inocuidad comparada con las otras. Por otra parte no se ha de olvidar la complejidad del proceso de fabricación de las formas parenterales, por lo que resultan en general más caras que las orales.

Dentro de las formas de dosificación sólidas recubiertas, existe un amplio abanico de formas farmacéuticas: desde principios activos lábiles, amargos o que presentan incompatibilidad con otros ingredientes de la formulación, hasta granulados, comprimidos, microgránulos (pellets) etc., que se encuentran en el mercado farmacéutico, y son de gran utilidad en el tratamiento farmacológico de un gran número de enfermedades.

Dentro de estas variables, se pueden destacar aquellas formas de liberación modificada/regulada que liberan la sustancia activa en el colon, las cuales ofrecen un potencial terapéutico de gran interés en enfermedades específicas del colon tales como la colitis inflamatoria crónica (IBD), la enfermedad de Crohn, cáncer colorrectal y el colon espástico.

La liberación del principio activo en el colon se puede alcanzar también por vía rectal administrando supositorios y enemas. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que la liberación y/o absorción es errática y por consiguiente no siempre efectiva. Por ello los supositorios cada día se utilizan menos.

Existen sustancias activas, tales como péptidos y proteínas, que se absorben en el colon y que son degradadas por las enzimas digestivas, con lo cual también son de aplicación formas de liberación en colon para estas sustancias, si

bien en éste existen enzimas digestivas pero en mucha menor cantidad que en la porción alta del intestino.

Todos estos estudios de formas sólidas recubiertas de liberación modificada cada vez son más utilizados, ya que cada día se conoce mejor la biodisponibilidad y farmacocinética de los novedosos productos que se presentan en el mercado, sean nuevos fármacos o no.

También se ha de citar que la aparición de nuevos polímeros que permiten regular la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, a lo largo del tracto gastrointestinal, ha facilitado, y mucho, estos adelantos. Por ello estas formas farmacéuticas continúan siendo un campo de interés tecnológico para los especialistas, en el empeño/objetivo de proporcionar nuevos medicamentos con mayor eficacia terapéutica.

3.- DEFINICIÓN. CLASIFICACIÓN Y CONCEPTO

Las formas farmacéuticas sólidas recubiertas nacen con la necesidad de enmascarar el mal sabor mediante la utilización de coberturas dulces.

Como hemos descrito en la introducción, la evolución científica y tecnológica de estos últimos 50 años nos ha permitido obtener formas de dosificación recubiertas con un concepto y aplicación mucho más amplio.

Definición

El proceso de recubrimiento/cobertura clásico consiste en recubrir un núcleo sólido dosificado, con uno o varios principios activos, mediante una capa inerte de excipiente/s, más o menos espesa.

La mayor parte de las formas sólidas (comprimidos, cápsulas, granulados, microgranulados/pellets etc.) pueden recubrirse, pero también se aplica a polvos, líquidos (microencapsulación) y a principios activos.

Clasificación y concepto

En líneas generales se pueden distinguir dos técnicas de recubrimiento, y de aquí una primera clasificación:

- **Formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles**
- **Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes**

3.1.- FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS GASTROSOLUBLES

Se utilizan para enmascarar el mal sabor del principio activo y para proteger el núcleo del medio ambiente (aire, humedad, luz, calor, golpes...).

La liberación del principio activo es inmediata. La cubierta empieza a solubilizarse y/o disgregarse al nivel del pH de la saliva.

Existen dos tipos de recubrimiento:

1. Recubrimiento con sacarosa (grageas).
2. Recubrimiento filmógeno /pelicular.

Estas dos técnicas son muy diferentes, tanto a nivel del modo operatorio como a nivel de su utilización.

La tendencia actual es la utilización de los recubrimientos peliculares por las ventajas económicas que presentan, ya que en general un proceso de recubrimiento gastrosoluble filmógeno dura media jornada laboral, y el recubrimiento con sacarosa y otros excipientes puede durar dos jornadas de trabajo de 8 horas.

Se ha de tener en cuenta que, en el recubrimiento con sacarosa (mediante la adición secuencial de jarabe de sacarosa y polvos secantes y lubrificantes, tales como bióxido de titano, carbonato cálcico, talco etc.), el núcleo de promedio aumenta un 25%-30% del peso inicial, mientras que en las cubiertas filmógenas, el núcleo de promedio aumenta del 2%-4% de su peso.

3.2.- FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS GASTRORRESISTENTES

Estas formas de dosificación también **se llaman en general formas de dosificación orales de liberación modificada o sistemas orales de liberación controlada.**

Son adecuadas en los siguientes casos:

1. El principio activo es sensible al jugo gástrico.
2. Protección de la mucosa gástrica al principio activo.
3. Liberación selectiva del principio activo en el tracto gastrointestinal.

Por ello **la clasificación,** según diversos autores, es la siguiente:

3.2.1.- Formas farmacéuticas de liberación retardada
3.2.2.- Formas farmacéuticas de liberación modificada/regulada

3.2.1.- Formas farmacéuticas de liberación retardada

Corresponden a las formas de dosificación que han de llevar una cubierta polimérica gastrorresistente, es decir entérica, para proteger al principio activo del pH del jugo gástrico y/o proteger la mucosa gástrica del principio activo lesivo para ella. Ejemplos clásicos son:

- Omeprazol pellets, en donde el omeprazol es inestable a pH ácido y se ha de liberar a nivel del intestino.
- Pancreatina comprimidos, sensible al jugo gástrico.
- Ácido acetilsalicílico microencapsulado (Adiro®) para protección de la mucosa gástrica, a la acción del ácido acetilsalicílico y salicílico.
- Diclofenaco sódico comprimidos (Voltaren®) para proteger la mucosa gástrica.

3.2.2.- Formas farmacéuticas de liberación modificada/regulada

Se caracterizan por liberar escalonadamente con el tiempo el principio activo de su forma farmacéutica.

- Muchas sustancias activas tienen una semivida plasmática breve, en este caso el paciente se ve obligado a tomar varias veces al día un medicamento que lleva este principio activo. Un principio activo que tenga una semivida larga, salvando las excepciones, no justifica una forma farmacéutica de liberación modificada
- Otras veces, la sustancia activa ha de ir vectorizada a liberarse en una zona determinada del tracto gastrointestinal en donde se presenta una ventana de absorción selectiva para dicho principio activo o tiene una actividad específica tópica.
- También es de interés que la sustancia activa tenga en su lugar de liberación, una velocidad de liberación adecuada al proceso de absorción.
- Asimismo, en enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, en donde requieren un tratamiento tópico, se ha de conseguir que la sustancia medicamentosa se vaya liberando en un tiempo determinado, con objeto que su eficacia sea máxima.
  Por lo tanto, es de gran interés terapéutico, conseguir formas de dosificación orales que consigan los objetivos que hemos citado.

En la siguiente clasificación se abarcan los principales tipos de las formas de dosificación sólidas orales de liberación modificada:

- Formas farmacéuticas de liberación diferida/ repetida
- Formas farmacéuticas de liberación prolongada/extendida
- Formas farmacéuticas de liberación sostenida/continuada

Formas de liberación diferida/repetida

Son aquellas en las que el principio activo se libera inicialmente en una dosis parcial del contenido, suficiente para alcanzar la concentración eficaz plasmática y a partir de intervalos definidos de tiempo o en determinadas zonas del tracto gastrointestinal se van liberando otras dosis equivalentes o no, pero suficientes para continuar con el nivel plasmático eficaz de la sustancia medicamentosa (ver figura 1).

Este sería el caso de una cápsula que contiene microgránulos recubiertos (pellets) cuya cubierta se disgrega a diferentes tiempos o en diferentes tramos del sistema digestivo, según el pH. Como ejemplo citaremos los pellets de teofilina.

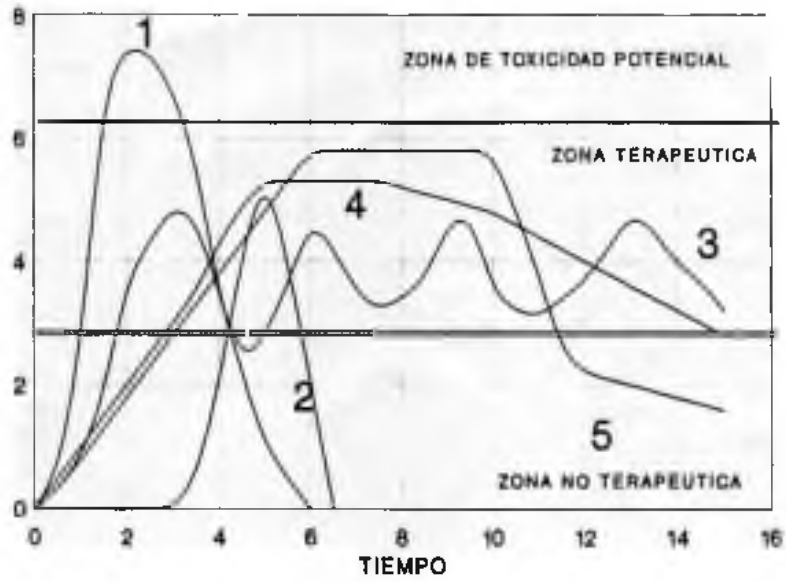


Figura 1.1. Diagrama que representa los diferentes tipos de liberación modificada.
1. Forma farmacéutica convencional
2. Forma farmacéutica de liberación retardada
3. Forma farmacéutica de liberación diferida / repetida
4. Forma farmacéutica de liberación prolongada / extendida
5. Forma farmacéutica de liberación sostenida / continuada

- Formas farmacéuticas de liberación prolongada / extendida

Existen diversas opiniones entre diferentes autores con el significado de las formas de liberación prolongada y liberación sostenida, si bien la clasificación, ha de servir como elemento pedagógico y facilitar la comprensión de estos sistemas de liberación modificada.

Desde el punto de vista del Dr. Josep Ramon Ticó (ver el libro "Farmacia Galénica" editado por el Dr. Claudio Fauli, página 600), las formas de "acción prolongada" corresponden a aquellas formulaciones en las que el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para alcanzar su acción, manteniéndose la concentración eficaz durante más tiempo que en las formas convencionales. El fármaco se libera lentamente a una velocidad no siempre igual a la de eliminación.

Estas formas se pueden obtener por recubrimiento, microencapsulación, sistemas matriciales y complejos poco solubles (ejemplo- resinas de intercambio iónico).

- Formas farmacéuticas de liberación sostenida / continuada

El objetivo de estas formas farmacéuticas es mantener la concentración plasmática en un valor constante durante un tiempo mayor al de la forma farmacéutica convencional equivalente. **La liberación debe ser constante e independiente del tiempo, mediante una cinética de orden cero.** Para conseguirlo, la cantidad de principio activo liberado debe compensar la cantidad de principio activo metabolizado o eliminado.

De acuerdo con el mecanismo de liberación implicado se pueden considerar:

- Sistemas osmóticos **OROS** (Oral Release Osmotic System) y **GITS** (Gastrointestinal Therapeutic System)
- Sistemas con membrana microporosa
- Sistemas poliméricos con liberación selectiva a lo largo del tracto intestinal

El perfil de las concentraciones plasmáticas obtenidas a partir de las diferentes formas farmacéuticas de liberación modificada se muestra en la figura 1.1.

Ventajas e inconvenientes

La administración de una forma farmacéutica de liberación modificada es cómoda para el paciente y disminuye las posibilidades de olvido de tomas de dosis. De entre las numerosas ventajas, se pueden citar las siguientes:

- Reducción de la frecuencia de la administración
- Actividad nocturna
- Regularización del perfil de la curva plasmática
- Disminución y eliminación de los efectos secundarios
- Débil acumulación del principio activo
- Mejora de la eficacia del tratamiento
- Economía del principio activo
- Control del lugar de liberación
- Liberación independiente de factores fisiológicos (pH, enzimas, etc.)
- Formulación de un principio activo irritante al estómago o con una vida media plasmática muy corta.

Frente a las ventajas, existen también algunos inconvenientes:

- La cinética de liberación depende de la integridad de administración de la forma farmacéutica.
- En caso de intoxicación, es difícil eliminar el principio activo o detener su liberación.
- La necesidad de un principio activo con un índice terapéutico amplio.

4.- GENERALIDADES

4.1.- MATERIAL UTILIZADO

Los procedimientos de recubrimiento se basan en distribuir una dispersión o una solución que contiene distintos productos (excipientes y /o principios activos) sobre unos núcleos en movimiento, con el fin de conseguir una cobertura homogénea. Los núcleos pueden ser inertes o con la forma farmacéutica dosificada e incluso un principio activo cristalino.

En el proceso de recubrimiento los disolventes son evaporados, mediante aire caliente, para permitir la formación de la cubierta.

Existen dos tipos de equipos para elaborar estos recubrimientos: Las pailas y los lechos de aire fluido, "bed fluid drier".

4.1.1.- Pailas

Descripción

Las pailas clásicas son recipientes de forma esférica o hemiesférica que en su origen pastelero y de la industria farmacéutica eran de cobre. Actualmente son de acero inoxidable.

Están abiertas en su superficie y soportadas por un eje inclinado aproximadamente de 45 °C. El eje rotor puede tener una velocidad variable, pero normalmente el bombo rotatorio va a una velocidad de 15 a 20 revoluciones por minuto, pudiendo trabajar a 10 revoluciones.

Estos equipos al principio eran muy simples. Se trataba de dispersar manualmente el líquido de recubrimiento sobre la masa en movimiento. Sin embargo hoy en día han sido abandonados, ya que no se tenía garantías de que fueran reproducibles de un lote a otro de un mismo producto.

También se aplicaron pailas con el fondo perforado para que fluyera el líquido en exceso

Actualmente el **sistema de secado de los núcleos** se realiza mediante la impulsión de aire caliente, a 40 °C, (se puede regular), dentro de la paila, generalmente dirigido lateralmente por encima de los núcleos.

La eliminación de los vapores y de las partículas de polvo emitidas se realiza mediante una tobera de aspiración situada en la superficie, encima de los núcleos, que lleva estos polvos a un sistema de filtración, o eventualmente a un sistema de recuperación de disolventes, situado en una sala adyacente técnica, o también puede estar situada la sala técnica encima de donde se elabora.

Estas pailas tradicionales aún **se utilizan para elaborar grageas o para la formación de películas,** en donde en este caso, pueden dispersarse soluciones orgánicas sobre los núcleos, o mejor dispersiones acuosas de los polímeros que se utilizan para la formación de las capas filmógenas.

Es de gran importancia, en el caso de trabajar con disolventes orgánicos, que el equipo y las luces tengan instalación antideflagrante (antiexplosiva).

Las pailas más modernas (Accela cota, Glatt, Manesty, Pellegrini, etc.) tienen el fondo perforado con el fin de eliminar mejor los polvos y disolventes, ya que llevan por un lado el sistema de vacío que aspira por debajo y por otro el sistema de aire de secado, que también se puede incorporar por el fondo de la paila, lo que permite mejorar el secado de los núcleos durante su formación.

Por otra parte, en el interior de la paila existen unos brazos/palas que mejoran la rotación de los núcleos disminuyendo la fricción entre ellos y con la superficie de la pared.

El secado es una operación muy importante, por lo que el aire de estas pailas modernas puede regularse, así como el caudal. Por otra parte hoy día, en todas las instalaciones modernas, se coloca un desecador del aire con objeto de asegurar que el aire, a la entrada del equipo grageador, sea muy seco y tenga una humedad relativa constante independiente del clima exterior.

4.1.2.- Equipos de lecho fluido

Los equipos modernos utilizan dos sistemas de pulverización automáticos:

Airspray, con aire comprimido para poder dispersar el líquido de recubrimiento en forma de finísimas gotitas. El tamaño de las partículas viene regulado por el diámetro interior de la boquilla de pulverización, la presión del aire comprimido y la presión del líquido.
Se aplica especialmente en disoluciones y dispersiones acuosas.
Airless, que utiliza una presión mecánica, es especialmente adecuado en disoluciones orgánicas para la formación de recubrimientos filmógenos/ peliculares.
El tamaño de las gotitas a pulverizar viene determinado por el diámetro interior de la boquilla y la presión mecánica del líquido a pulverizar.

El producto a recubrir es sometido a un flujo de aire ascendente que permite separar las partículas individuales/núcleos (polvos, granulados, pequeños comprimidos y microgránulos conocidos con el nombre de pellets) en el aire flotando. De esta manera la superficie de intercambio de estos núcleos es máxima y pueden ser humedecidos homogéneamente por el líquido dispersado, al mismo tiempo que el aire de entrada va secando los núcleos.
La temperatura del aire, caudal del aire y tiempo de secado pueden regularse según las características fisicoquímicas del principio activo.
Todos los equipos han de tener un sistema de secado del aire que entra en el equipo de recubrimiento con objeto de asegurar un óptimo secado, lo que asegurará una mejor estabilidad del producto.
Las máquinas más conocidas a nivel mundial son Glatt, Hüttlin, Niro, etc.

4.2.- LÍQUIDOS DE RECUBRIMIENTO

4.2.1.- Para formación de grageas

El líquido de recubrimiento que se utiliza es un jarabe de sacarosa (generalmente al 70%), en el cual eventualmente se añaden diversos excipientes tales como bióxido de titanio, Aerosil 200, talco, carbonato cálcico, colorantes, aglutinantes, etc., con objeto de facilitar el crecimiento de la cubierta, así como su aspecto y homogeneidad. El color sirve como elemento diferencial de un producto a otro.

Existen en el mercado farmacéutico varias casas comerciales que venden el líquido de cobertura preparado para usar, lo que facilita el trabajo y además la calidad está asegurada. Nombres comerciales de recubrimiento son Sepifilm, Farmacoat, Instacoat y otros.

En el caso de preparar el líquido de recubrimiento en la misma sala de elaboración, se ha de tener en cuenta añadir al líquido conservantes para evitar la contaminación microbiana (aunque tengan una gran proporción de sacarosa que los hace abióticos), ya que si la gragea no está muy seca, desde el núcleo inicial pueden aparecer al cabo de poco tiempo filamentos de hongos o moho en la superficie de la gragea, siendo el proceso más grave, en tanto la gragea contenga mayor cantidad de humedad.

La preparación aconsejada para evitar la contaminación microbiana es: calentar el agua a 80 °C y añadir p-hidroxibenzoato de metilo y propilo en las proporciones del 0,08% y 0,02%. Agitar hasta disolución de los dos productos, enfriar a 60 °C y a continuación añadir la sacarosa y los otros ingredientes. Si utilizamos como conservante clorhexidina (sal soluble), en una proporción del 0,05-0,1%, no es necesario calentar el jarabe. Desde luego también es eficaz la utilización de otros conservantes.

En todos los casos, se ha de controlar microbiológicamente el agua purificada a utilizar y en general el cumplimiento de las GMP.

4.2.2.- Para formación de películas

Los líquidos que se utilizan para la formación de películas, es decir para la obtención de recubrimientos filmógenos, pueden ser dispersiones, disoluciones, látex o pseudolátex, en función de las características del polímero o polímeros utilizados.

En general estos líquidos están constituidos por un polímero orgánico, un plastificante, colorantes y un disolvente, que puede ser hidrodispersable u orgánico.

Igual que en el caso de líquidos de recubrimiento para grageas, existen casas comerciales que venden el producto listo para usar, conteniendo todos los ingredientes necesarios para formar la película. La empresa más conocida es Evonik (antes Eudragit- Degusa), que comercializa los polímeros Eudragit.

En la preparación de los líquidos peliculares, si utilizamos disolventes orgánicos, no se añaden generalmente conservantes; sí se tendrán que añadir en el caso de que se trate de hidrodispersiones, análogamente a como se ha indicado en la preparación de jarabes para la formación de grageas.

Es siempre aconsejable, si se trata de dispersiones acuosas con sólidos, pasar la preparación por un ultraturrax o molino coloidal para homogeneizar las partículas y que el tamaño de éstas sea inferior a 30 micrómetros. De esta manera conseguiremos una cubierta mucho más homogénea y fina.

5.- GRAGEADO: RECUBRIMIENTO CON SACAROSA

Definición

Es una técnica muy antigua, derivada de la pastelería. Consiste en recubrir el núcleo de una capa de sacarosa, que puede oscilar entre un 30 al 70% del peso del núcleo.

El azúcar, aplicado en forma de jarabe, se deposita por evaporación del disolvente encima del núcleo y va formando la gragea.

La elaboración de esta técnica normalmente se desarrolla en una paila convencional.

5.1.- DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Normalmente el grageado en la industria farmacéutica se realiza en comprimidos, de tamaño superior a 0,2 mm y de forma biconvexa, con un pronunciado radio de curvatura y de adecuada dureza y humedad. Si el comprimido tiene poca dureza, la abrasión que sufren entre ellos será muy grande y dificultará el proceso de recubrimiento.

Si el comprimido no tiene una humedad correcta puede influir sobre la calidad del grageado y de la propia estabilidad de la sustancia medicamentosa. Por esta razón hemos de secar bien los núcleos antes de empezar la etapa de sellado.

Las etapas de un proceso clásico de grageado se detallan a continuación.

1. Sellado.
2. Pre-recubrimiento.
3. Afinado.
4. Recubrimiento con color.
5. Abrillantado.

Ver el proceso detallado en el tema 2 de este libro, escrito por los Dres. Josep Ramón Ticó y Montserrat Miñarro.

5.2.- CONTROL EN PROCESO FÍSICO

Durante el proceso de cada paso/etapa del grageado se toman muestras para observar físicamente el aspecto y color de los núcleos/grageas que se están recubriendo. También es esencial comprobar el final de cada etapa mediante la toma suficiente de muestras, el peso medio fijado previamente para cada paso y, si es correcto, pasar a la etapa siguiente. Es aconsejable tomar al azar 20 grageas 5 veces y comprobar el peso medio.

5.3.- OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA

Actualmente el proceso de grageado se realiza con pallas (Manesty, Pellegrini, Glat, etc.) más modernas y estando el equipo automatizado en relación a la cantidad y temperatura del aire, extracción, tiempo de secado etc., los cuales están regulados y controlados a través de sondas colocadas a la entrada y salida de los aparatos y también en contacto con el producto que a la vez conectan con un PLC (Program Logic Control).

A partir de los núcleos sellados, se pulveriza una solución aglutinante sobre los núcleos en movimiento y a continuación una mezcla de polvos. Por último se aplica aire para secar los núcleos de forma que la evaporación del agua se produzca de manera equilibrada, generando un recubrimiento homogéneo y evitando la adherencia entre diferentes núcleos. Este ciclo se va repitiendo hasta alcanzar el peso deseado en cada etapa durante el proceso de grageado.

Se ha de recordar que este proceso hoy día también se aplica en otros núcleos, tales como pellets y cápsulas de gelatina gastrorresistentes, entre otros productos.

La adición de la mezcla de polvos sobre los núcleos también se ha optimizado de tal manera que en las pallas de gragear se realiza la adición de polvos, mediante una tolva que dosifica la caída de los polvos secuencialmente. A este proceso se le llama **Powder layering,** y es mucho mejor que la adición manual de polvos a través de un tamiz que se utilizaba en tiempos no muy lejanos.

Este método tiene la ventaja de que se va mucho más rápido que el de grageado clásico y es un procedimiento que ha adquirido cierta relevancia, ya que las grageas pueden quedar tan finas como el proceso de grageado e incluso más secas, pues el proceso se controla perfectamente y no depende del clásico "maestro grageador", sino de parámetros objetivos.

6.- RECUBRIMIENTO FILMÓGENO/PELICULAR

Definición

La técnica consiste en recubrir un material de soporte con agentes filmógenos. Durante el secado de los agentes filmógenos, se va formando una fina película (de algunas decenas de micrómetros de espesor) alrededor del núcleo. El líquido de pulverización se pulveriza sobre los núcleos en movimiento.

6.1.- PRINCIPALES VENTAJAS

- Proteger el núcleo contra la humedad, el oxígeno y la volatilidad de algún componente.
- Tener una gama de polímeros con distintas solubilidades en relación al pH del sistema gastrointestinal, lo que permite modular el perfil de liberación del principio activo en el tubo digestivo en función de los objetivos de la formulación.
- Resistencia mecánica excelente y ligera elasticidad.
- Rapidez de secado, sobre todo si se trata de disolventes orgánicos más volátiles que el agua, lo que conlleva a reducir el proceso de recubrimiento en pocas horas.
- Posibilidad de trabajar con disolventes orgánicos y acuosos, con un tiempo de recubrimiento competitivo.
- Aumento de volumen y peso muy pequeño, permitiendo trabajar con comprimidos más grandes que en la técnica de grageado.
- Supresión de operaciones manuales, por la facilidad de automatización de la técnica.
- **Las técnicas que utilizan pailas o lecho fluido son intercambiables, utilizando los núcleos que hemos citado hasta ahora.**
- Disminución del coste, debido a la mayor rapidez de la técnica.

6.2.- DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Elección del disolvente

La composición de un líquido para recubrimiento pelicular en general es la siguiente:

- Polímero
- Plastificante
- Colorante (eventualmente)
- Disolvente, en el cual se han de disolver o dispersar todos los componentes
- Principio activo. Eventualmente, puede depositarse junto con las capas de cobertura, por lo que estará depositado fuera del núcleo

El disolvente puede ser orgánico (alcohol, acetona, cloruro de metileno, que cumplen normativas ICH) o agua.

La elección del disolvente viene determinada en el estudio del desarrollo farmacéutico del producto (principio activo y forma farmacéutica), en función de un conjunto de parámetros, tales como las características físico-químicas del polímero, del disolvente y de los componentes de la dispersión, en especial la compatibilidad del principio activo y entre ellos.

Los dos tipos de disolventes peliculares, agua y orgánico, coexisten, teniendo en cuenta sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo la tendencia ac-

tual es utilizar cada día más polímeros hidrodispersables, eliminando la utilización de los disolventes orgánicos.

En el cuadro siguiente, se recogen las ventajas e inconvenientes de los disolventes acuosos frente a los orgánicos:

	Disolventes acuosos	Disolventes orgánicos
Ventajas	Elimina los inconvenientes de los disolventes orgánicos (toxicidad, nivel mínimo de contenido, etc.)	Operación rápida, debido a un secado mucho mejor, sin necesidad de gran energía calorífica
Inconvenientes	Operación más larga. Utilización de polímeros solubles o dispersables en agua Mejores equipos de secado por necesitar más energía calorífica	Necesidad de instalación antideflagrante Instalación de sistemas de recuperación de disolventes orgánicos Peligrosidad para el personal. Problemas de residuos de disolventes en la forma farmacéutica

6.2.1.- Recubrimiento en paila automática perforada

En la figura 1.2 se puede observar el diseño de una paila de estas características.

Para un correcto procedimiento se han de tener en cuenta las siguientes actividades:

1.- Aire de secado

Con el fin de conseguir una pulverización de calidad, se ha de encontrar un equilibrio entre los parámetros de secado, de rotación de la paila y la pulverización de líquido pelicular.

Los parámetros, como la temperatura del producto, la temperatura del aire de entrada y salida, el caudal de aire de entrada, el caudal del aire de salida, la presión del aire de entrada y la humedad relativa del aire de entrada y salida, son fundamentales para conseguir un óptimo recubrimiento.

Se ha citado que es de gran interés que se pueda desecar el aire de entrada con objeto de alcanzar en todos los lotes de un producto una higrometría constante, independiente del clima del día de proceso del producto. Es obvio que el aire de entrada siempre se ha de filtrar como mínimo a través de un climatizador con filtros de un 95,5% de eficacia.

Se ha de tener en cuenta que para que el secado sea eficaz, la tensión de vapor del aire de entrada (humedad relativa a una temperatura determinada) ha de ser inferior a la tensión de vapor del aire de salida (humedad

relativa correspondiente a la temperatura que sale). Si se trata del secado final del producto, las humedades relativas de entrada y salida del aire tienen tendencia a igualarse.

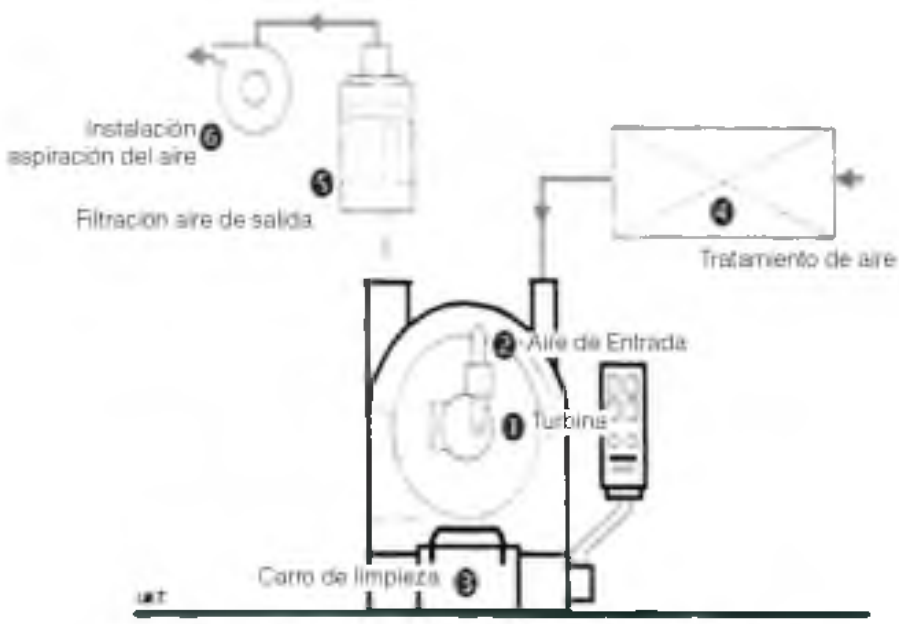


Figura 1.2. Esquema de una paila de recubrimiento.

1.1.- Paila

Para operar adecuadamente se ha de conocer el diseño y funcionamiento de cada aparato y los operarlos han de tener a mano un PNT del funcionamiento de la máquina.

Los parámetros tecnológicos de la máquina a destacar son:
Tamaño.
Forma de los agujeros de la palla.

Existe una carga óptima de la paila en relación a la longitud – diámetro del cilindro y el volumen de los núcleos que se ha de tener en cuenta, ya que condiciona la calidad de la película.

Los parámetros del proceso a comprobar antes de empezar son:
- Limpieza de la palla, con especial esmero en los agujeros.
- Velocidad de rotación de la paila.
- Tamaño del lote (carga).
- Altura del lecho (coeficiente superficie/ volumen).
- Caudal y presión del aire de entrada, temperatura e higrometría.

- Regulación de la abertura y cerrado de las válvulas de entrada y salida del aire.
- Funcionamiento de descolmatación de los filtros de entrada y salida del aire.

1.2.- Sistema de pulverización

Parámetros a controlar del proceso

- La suspensión: la homogeneidad, viscosidad, temperatura y tamaño de partículas representan un importante papel en la calidad de la película/film.
- La bomba: el caudal de la bomba y el tamaño y tipo de los conductos de las pistolas nebulizadoras (normalmente de un diámetro interno entre 1,0 – 2,5 mm) condicionan el buen funcionamiento de la pulverización/nebulización.
- Inclinación de las pistolas nebulizadoras.
- La dirección del jet de pulverización, sobre el lecho de los núcleos, normalmente es de un ángulo de 90º en relación a la superficie del lecho.
- Distancia de las pistolas nebulizadoras a los núcleos.
- Presión de pulverización/nebulización: la presión y el caudal del aire comprimido condicionan la calidad y el tamaño de las microgotículas.
- Tamaño de las gotículas y el ángulo de pulverización: la pulverización debe abarcar todo el lecho de los núcleos.
- Tiempo de secado y de humectación de los núcleos.

2.- Descripción de un proceso filmógeno en paila

2.1.- Comprobar que la paila esté limpia y vacía

2.2.- Cargar los núcleos

2.3.- Cerrar puertas

2.4.- Regular la velocidad de la paila

Al principio se acostumbra ser más lenta debido a la fragilidad de los núcleos. Una vez se han puesto las primeras capas, se establece la velocidad de la paila, quedando fija durante todo el proceso.

2.5.- Secado de los núcleos

Aumentar progresivamente la temperatura de los núcleos mediante una corriente de aire de entrada de 50 °C (si el principio activo es termolábil la temperatura se regula a 40 °C).

2.6.- Regular el caudal de aire de entrada y salida con objeto de tener una ligera depresión en la paila.

2.7.- Cuando la temperatura de salida del aire es igual a la de entrada, es decir, cuando los núcleos alcanzan la temperatura de 50 °C, empieza la pulverización.

Previamente regular:

- Caudal de la bomba, necesario para la suspensión con la pistola pulverizadora. Se ha de tener en cuenta que se considera que el proceso ha sido validado y que el operario está siguiendo las instrucciones de la guía de fabricación.

- Presión de pulverización/nebulización.
- Velocidad de la paila.

2.8.- Inspección continua de los parámetros (manuales o automáticos). Establecido el nivel de equilibrio en el proceso, el control se produce cada 10 minutos y se anotan en la hoja de control los siguientes parámetros:
- Temperatura de salida del aire de salida
- Humedad relativa del aire de entrada y de salida
- Velocidad de rotación de la paila
- Presión de pulverización
- Caudal de la suspensión
- Taponamiento ocasional de las pistolas

2.9.- Secado final

2.10.- Pulimento (facultativo). Es adecuada una solución de PEG 4000 ó 6000, nebulizada sobre los núcleos. Antiguamente se ponía a continuación una solución orgánica de cera de abejas directamente sobre los núcleos.
Hoy día se ha abandonado esta práctica por razones de salud de los operarios, por razones de calidad ambiental externa y asimismo para no controlar el nivel de impurezas de disolvente orgánico en el producto terminado.
Por otra parte, se ha de recordar que si se trabaja con disolventes orgánicos, todos los elementos del equipo (bombas, motores, extracción de aire), local y luces han de estar equipados con ADF (antideflagrante).

2.11.- Enfriamiento de los núcleos. Enfriar a la temperatura de 35 °C antes de descargar
Es conveniente que el aire que entra en el equipo tenga entre 4-6 gramos de agua/kilogramo de aire con objeto de no humedecer los núcleos. Tomar muestras y comprobar la humedad de los núcleos antes y después de descargar.

2.12.- Descarga de los núcleos en contenedores tarados y perfectamente etiquetados e identificados. Conviene que el aire de la sala tenga una humedad controlada inferior al 30% HR y a la temperatura de 22 °C ± para evitar que los núcleos tomen humedad de la sala.

6.2.2.- Recubrimiento en lecho fluido

En la figura 1.3 aparece un esquema de lecho fluido.

1.- Descripción general. Tipos de pulverización

Los núcleos (pellets, gránulos, polvos, comprimidos) se introducen en la cesta y son puestos en suspensión mediante una corriente de aire caliente que llega por debajo de la cesta perforada. El líquido de recubrimiento se pulveriza sobre los núcleos en suspensión. El aire se evacúa por la parte alta del aparato. Esta técnica se utiliza también para secar o granular productos pulverulentos.

Ventajas

- Evaporación rápida del disolvente, lo que evita que se apelmacen los núcleos.
- Permite recubrir partículas de tamaño pequeño, como microgránulos o sustancias más o menos pulverulentas.
- La técnica de recubrimiento por lecho fluido está especialmente adecuada para el recubrimiento pelicular de microgránulos (pellets).

Inconvenientes

- Los núcleos han de ser duros, ya que pueden sufrir erosión con la velocidad que imprime el aire.
- Es conveniente, para minimizar la probable falta de dureza de los núcleos, añadir o aumentar el porcentaje de plastificante. También se puede proteger los núcleos, en la misma cesta, añadiendo en primer lugar una solución gomosa, con bajo caudal de aire. De esta manera, disminuye la friabilidad de los núcleos, lo cual conlleva a aumentar el rendimiento, ya que existe menor erosión, es decir, menor formación de polvo.
- Por ello, se aconseja en la elaboración de pellets comprimidos recubiertos, gránulos y granulados, realizar en el control de proceso de las diferentes fases un ensayo de friabilidad. Este ensayo es de especial interés en el desarrollo farmacéutico de las formas de dosificación recubiertas.
- Si se utilizan disolventes orgánicos (cada día menos recomendados), se ha de instalar una central de recuperación de éstos para que no vayan a la atmósfera y hemos de utilizar equipos antideflagrantes.

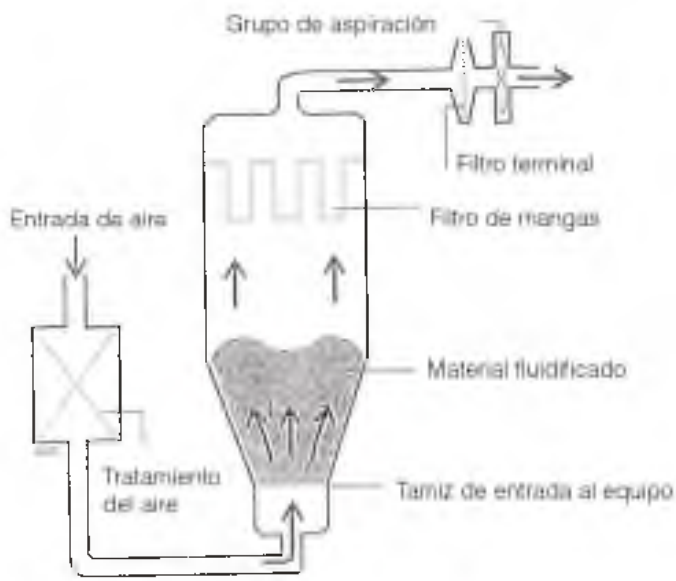


Figura 1.3. Esquema de un lecho fluido.

Tipos de pulverización

Se pueden clasificar tres grandes tipos: **Top Spray, Bottom Spray y Tangencial Spray,** cuya diferencia fundamental es la colocación de las pistolas pulverizadoras del líquido (figura 1.4). Este líquido puede ser disolución o suspensión. **En ambos casos el/los principio/s activo/s puede/n ir dentro del núcleo o en el líquido a pulverizar.**

La mayor parte de los parámetros a controlar son comunes en las tres técnicas.

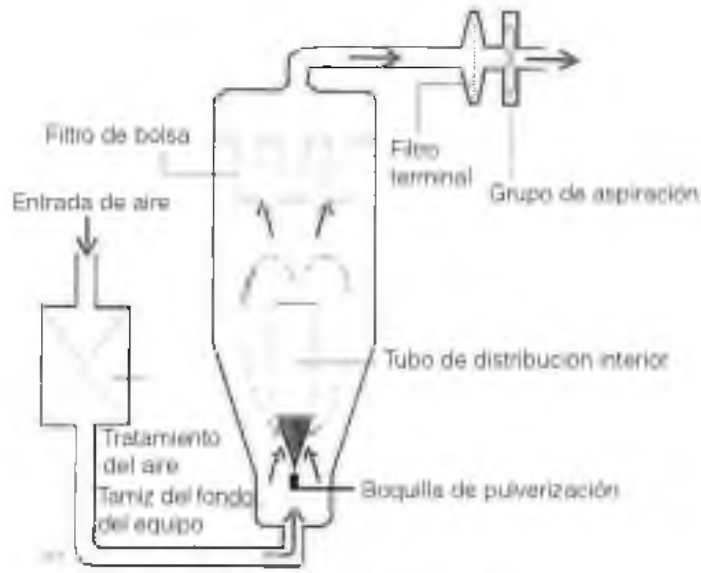


Figura 1.4. Tipos de pulverización.

Top Spray: colocación de las pistolas nebulizadoras en la parte superior del equipo.

Los núcleos se colocan dentro de la cesta. El aire que fluye lleva las partículas en suspensión a la zona de pulverización, en donde el líquido sale nebulizado en forma de microgotículas a contracorriente sobre las partículas en movimiento.

Las partículas, que en una primera fase han sido cubiertas por las microgotículas, continúan subiendo hacia lo alto de la cámara de expansión. En esta zona, la velocidad del aire disminuye y las partículas sufren una desaceleración y descienden hacia el fondo de la cesta y vuelve a comenzar el ciclo.

La mezcla homogénea de las partículas en el contenedor (se consigue por un flujo de aire adecuado) y la evaporación eficaz del disolvente son elementos básicos para obtener un recubrimiento homogéneo del producto.

La carga de núcleos en el contenedor ha de ser como mínimo el 50% del volumen de éste para permitir una fluidificación correcta.

El tamaño del lote a elaborar puede determinarse por la fórmula:

B = V. D, siendo B: tamaño del lote en kg, V: volumen del contenedor en litros y D: densidad del producto en kg/l.

Aplicaciones

- La técnica del **Top Spray** se utiliza preferentemente en recubrimientos peliculares / film en donde el tamaño de los núcleos es del orden de 100 micrómetros o superior.
- En películas sin disolvente, tales como "hot-melt coating".
- Lotes muy grandes (hasta 1.500 kg), ya que la técnica es muy sencilla.

Bottom Spray: colocación de las pistolas nebulizadoras en el fondo de la cesta/ contenedor

En este caso, la boquilla de pulverización/nebulización se encuentra en el centro de la placa (tamiz de acero inoxidable) de reparto del aire. El aire pasa a través del tamiz, a una elevada velocidad, empujando a las partículas hasta la zona donde son mojadas y forman la película al secarse por el aire caliente que les llega al mismo tiempo. Cuando la velocidad del aire decrece, las partículas caen por la periferia y vuelve a empezar el ciclo.

Algunos aparatos, como por ejemplo el sistema Wurster, están equipados con un cilindro/columna de diámetro, la mitad que el del contenedor, de tal manera que la boquilla de pulverización (pistola) está situada debajo del cilindro/columna, y el aire empuja las partículas mojadas a través del cilindro/columna saliendo por la parte superior y caen por la periferia.

Las máquinas industriales pueden contener varias columnas y pistolas.

También en esta técnica, el tamaño del lote se ha de tener en cuenta en relación con el volumen del contenedor, de tal manera que el 50% del volumen exterior a las columnas (cilindro) debe llenarse por los núcleos al iniciar el proceso.

El tamaño del lote se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$B = (\pi.R.\ L - \tfrac{1}{2}\ n\ .\ \ r\ .L)\ D\ /\ 100$$

Siendo B: tamaño del lote del producto terminado en kg.
R.: radio de la cámara Wurster en cm.
r : radio de la división en cm. (columna)
n: número de divisiones (columnas)
L: longitud de la división en cm.
D: densidad del producto terminado
π:3,1416

Aplicaciones

- Partículas a partir de 100 micrométros
- Capacidad hasta 800 kg.
- Películas acuosas u orgánicas
- Todo tipo de polímeros
- No es adecuado para la técnica de "hot- melt coating"

Tangencial Spray

El contenedor donde se ponen los núcleos consiste en una cámara cilíndrica con un disco rotativo en la base. El aire de entrada viene fluidificado mediante la combinación de tres fuerzas que hacen que el aire tenga un movimiento de rotación que provoca en los núcleos un movimiento ascendente en espiral. La fuerza centrífuga provoca el movimiento del producto hacia las paredes del contenedor y posteriormente el aire arrastra los núcleos verticalmente debido a la fuerza de la gravedad hacia el interior del disco,

La boquilla nebulizadora está colocada en el interior del lecho en movimiento, de tal manera que la pulverización del líquido pelicular se realiza tangencialmente y en el mismo sentido que el del producto.

Es una técnica muy sencilla en donde el tamaño del lote no viene influenciado por la capacidad del contenedor. **Comparada con otras técnicas, es muy productiva, pero provoca un estrés mecánico de los núcleos muy fuerte, por lo que no es aconsejable para la formación pelicular de productos de liberación modificada y en núcleos de poca dureza.**

Aplicaciones

- Partículas a partir de 250 micrómetros
- Capacidad hasta 500 kg
- Formación de pellets con altas dosis
- Cobertura rápida de pellets
- Películas acuosas u orgánicas

Descripción del Kugelcoater (Hüttlin)

La tecnología es parecida a la del Bottom Spray tipo Wurster, pero hay que destacar algunas diferencias (figura 1.5).

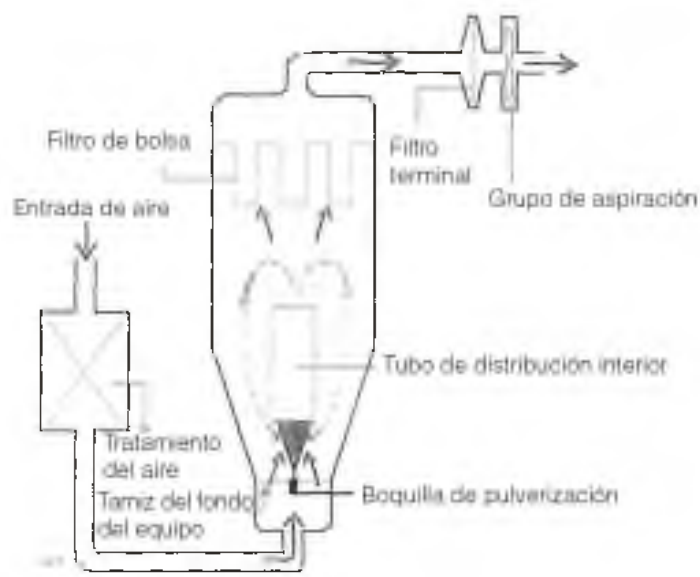


Figura 1.5. Esquema del lecho fluido Kugelcoater (Hüttlin).

- El aire de entrada que provoca la flotación de los núcleos es impulsado por debajo del fondo del contenedor a través del disco con láminas inclinadas, que provocan un movimiento horizontal y radial del aire a nivel del producto.
- El sistema de pulverización es también diferente: la boquilla (pistola) nebulizadora asociada a una columna (cilindro), está reemplazada por un conjunto de boquillas situadas sobre el contorno del tamiz (disco perforado).

El tipo Hüttlin, se ha introducido a nivel mundial, si bien no se han observado especiales ventajas con el tipo Wurster. Se ha de destacar que en los dos sistemas todo el proceso y control de proceso se realizan a través de un PLC, lo que actualmente no es ninguna novedad.

2.- Descripción de un proceso filmógeno en lecho fluido

2.1. Comprobar que el equipo esté vacío y limpio
2.2. Comprobar que el sistema de pulverización está limpio y colocado correctamente en su lugar
2.3. Precalentar el equipo y comprobar el clima exterior (HR% a T°C) así como la humedad relativa del aire de entrada y salida del equipo
2.4. Cargar los núcleos en el contenedor
2.5. Cerrar el equipo. Se realiza hidráulicamente
2.6. Poner en marcha el ventilador de extracción y regular todos los parámetros según guía de fabricación
2.7. Calentar los núcleos a la temperatura indicada en la guía (usualmente la temperatura del producto no pasa de 40 °C y regular el caudal del aire
2.8. Pulverizar la solución o suspensión filmógena sobre los núcleos
- Regular el caudal de la dispersión (velocidad de la bomba)
- Regular la presión de pulverización
- Controlar el ángulo de pulverización

2.9. Realizar control de proceso de los parámetros del proceso. Anotarlos cada quince minutos
- La temperatura del aire del producto (sonda colocada en contacto con el producto) debe permanecer constante durante el proceso de *sprayado*, si todos los parámetros operatorios están bien regulados
- Seguir el movimiento regular de los núcleos. Sacar muestras de proceso para observar la formación de la película y controlar la humedad de los núcleos in situ, mediante una balanza termogravimétrica

2.10. Secado final al terminar la etapa de pulverización
2.11. Eventualmente enfriar, por debajo de 35 °C, con aire seco para no humedecer los núcleos
2.12. Descargar el producto en contenedores de acero inoxidable tarados, de cierre hermético y etiquetados adecuadamente. La temperatura de la sala ha de estar climatizada inferior al 30%HR y a la temperatura de 22 °C ± 2 °C

7.- DEFECTOS QUE PUEDEN APARECER EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

1. Humedad de los núcleos
2. Rugosidad en la superficie de los núcleos (comprimidos, pellets)
3. Piel de naranja
4. Variaciones de color
5. Cracking o grieta de la película/film
6. Friabilidad de los núcleos

7.1.- HUMEDAD DE LOS NÚCLEOS

De estos defectos mencionados, el más importante es que los núcleos no se sequen adecuadamente durante el ciclo de pulverización y secado, ya que puede afectar muchísimo, pues si suben sobremojados puede aparecer un apelmazamiento entre ellos y no se puede continuar, perdiéndose en la mayoría de estos casos el producto.

La solución es disminuir el nivel de pulverización y regulando el caudal de aire y/o aumentando la temperatura. También se puede aumentar el tiempo de secado.

7.2.- RUGOSIDAD EN LA SUPERFICIE DE LOS NÚCLEOS

El fenómeno denominado spray-drying es debido a un proceso de secado muy rápido, de manera que las gotículas no se adhieren correctamente sobre los núcleos, depositándose partículas de polímero seco sobre la superficie de estos, apareciendo un aspecto rugoso de los comprimidos y pellets.

Se puede remediar este defecto aumentando el nivel de pulverización y disminuyendo la temperatura del aire de entrada. También se puede solucionar acercando las boquillas pulverizadoras a la superficie del lecho de los núcleos.

7.3.- PIEL DE NARANJA

Aparece este fenómeno cuando no se produce la coalescencia entre las gotículas depositadas sobre los núcleos, por lo que aparece en la superficie de los núcleos la característica piel de naranja.

El fenómeno se puede eliminar con un nivel menor de secado, un acercamiento de las boquillas a la superficie. También una disminución de la viscosidad de la dispersión puede mejorar el problema.

7.4.- VARIACIONES DE COLOR

La mayoría de las veces los colorantes o pigmentos están en suspensión en el líquido pelicular/filmógeno. Si el líquido no está en agitación continua, las fases insolubles pueden precipitar e incluso sedimentar, lo que provoca una variación de color de un lote a otro.

Por otro lado, si se exponen los núcleos durante el proceso a elevadas temperaturas, puede suceder una difusión del colorante y un mal reparto de este en la superficie del comprimido o pellet. Puede aliviarse este defecto poniendo un difusor tal como la polivinilpirrolidona en una baja proporción que reparte homogéneamente el color. Otras veces reduciendo la cantidad de plastificante se puede disminuir este defecto.

7.5.- CRACKING O GRIETA DE LA PELÍCULA/FILM

Es un defecto que aparece a menudo horas después de haber terminado el proceso. Es un defecto de formulación.

Se acostumbra a solucionar añadiendo a la formulación un polímero de alto peso molecular o aumentando la cantidad de plastificante.

7.6.- FRIABILIDAD DE LOS NÚCLEOS

Análogamente a las formas convencionales, si los núcleos no tienen suficiente dureza en el proceso del recubrimiento, se erosionan durante el rodamiento, desprendiéndose polvo, lo que puede representar un bajo rendimiento de la operación. En estos casos, es aconsejable poner unas primeras capas sobre los núcleos inertes de una dispersión gomosa de polvos, alrededor del 2% del peso de los núcleos. Pueden utilizarse preparados comerciales.

En Ph. Eur. se describe un aparato especial para determinar la friabilidad de los gránulos y pellets, aunque indica que puede también utilizarse el método clásico del bombo rotatorio o "noria".

8.- CONTROLES DEL PRODUCTO TERMINADO

8.1.- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS / FARMACOTÉCNICAS

- Tiempo de disgregación
- Velocidad de disolución. Mejor el perfil de disolución según USP
- Control organoléptico del recubrimiento: superficie lisa homogénea, color, olor, dimensiones, impresión
- Dureza
- Friabilidad

8.2.- CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

- pH de la dispersión al 10% del producto terminado
- Contenido del principio activo. Normalmente se realiza por HPLC. Su valor ha de estar entre 95-105% del contenido teórico. Si el producto se describe en USP u otra farmacopea, el método analítico se considera validado
- Productos de degradación. Análogamente al principio activo, si éste viene descrito en USP u otras farmacopeas, el procedimiento se considera validado, si no, se ha de ir a otros métodos. Se recomienda ir al capítulo de ICH

9.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

El recubrimiento es una operación farmacéutica delicada que se aplica muchísimo en las formas de dosificación oral cuyos objetivos principales son:

- Asegurar la conservación del núcleo del aire, humedad y luz
- Permitir una administración agradable al paciente y por tanto mejorar el seguimiento del tratamiento
- Modificar la biodisponibilidad del medicamento con el fin de optimizar el tratamiento y mejorar la respuesta terapéutica
- Disminuir los efectos secundarios de los medicamentos al eliminar los sucesivos picos plasmáticos
- Liberar la sustancia medicamentosa en el lugar adecuado del tracto gastrointestinal para obtener una óptima respuesta terapéutica, sea tópica o sistémica

10.- BIBLIOGRAFÍA

- Libro Médico Azul de Fórmulas y Notas Terapéuticas y Reports sobre Nuevos Adelantos en la Química y Farmacia. Editado por Burroughs, Wellcome y Cia. Londres. 1883.

- Farmacopea Oficial Española, Novena Edición. (2 tomos). Madrid. 1954.

- Gómez Caamaño. José Luis. Páginas de historia de la Farmacia. Editado por Sociedad Nestlé AEPA. Barcelona, 1970.

- Jordi González. Ramón Medicamentos usados en el siglo XIX en el área barcelonesa. Premio Soler y Batlle. Editado por Glico Ibérica. Barcelona 1984.

- Fernández Esteban, I. Comportamiento farmacocinético de una teofilina de liberación controlada en función del intervalo de dosificación Farm Hosp 1995; 19 (5): 267-272 http://www.sefh.es/revistas/vol19/n5/267_272.PDF

- Ghebre-Sellasie. Isaac. Pharmaceutical pelletization technology. Edición 1989. Marcel Dekker. Inc.

- Ticó Grau, Josep Ramón "Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada". Tratado de Farmacia Galénica. Director Claudio Faulí Trillo, Editorial Luzán S.A. Madrid, 1993.

- Vila Jato, José Luis. Tecnología Farmacéutica volumen II. Formas Farmacéuticas. Editor. José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis, Madrid. 1997.

- Bauer & Lehman & Osterwald & Rothgang. Coated Pharmaceutical dosage forms Editado por Medpharma Scientific publishers. 1998 (version inglesa).

- Rossetto. Yves. Pharmacotechnie Industrielle Editado por Glatt Pharmatech S A Dijon. 1998.

- Amela. Joaquín. Miñarro Montserrat & Ticó, Josep Ramon. "Fabricación Industrial y control de comprimidos de liberación modificada. Ejemplos prácticos. "Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos". Editor: Ramon Salazar Macian. Barcelona, enero 2001.

- García Montoya, Encarna & Salazar, Ramon "Fabricacion y control de granulados de administración por vía oral. Ejemplos prácticos y parámetros críticos de la validación". Tecnología Farmacéutica Industrial. Editor. Ramon Salazar Macian. Barcelona. diciembre 2003.

- Salazar. Ramon & García - Montoya, Encarna. "Análisis y control de formas de dosificación sólidas orales. Comprimidos, cápsulas. polvos, y granulados. Análisis y control de medicamentos. Editor: Ramon Salazar Macian. Barcelona. diciembre 2005.

- Eudragit Application Guidelines. Pharma Polymers. Editor Degussa. Décima edición. 07/2007.

TEMA 2.- REVISIÓN TECNOLÓGICA DE LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS RECUBIERTAS

Tico Grau, Josep Ramón & Miñarro Carmona, Montserrat

1.- Introducción 64
1.1.- Objetivos del recubrimiento 64
1.2.- Tipos de recubrimiento 64
2.- El núcleo o sustrato 66
2.1.- Tipos, formas y características de los núcleos 66
2.1.1.- Resistencia a la rotura 66
2.1.2.- Forma 67
2.1.3.- Friabilidad 67
2.1.4.- Superficie 67
2.1.5.- Tamaño 67
2.1.6.- Termosensibilidad 68
2.1.7.- Interacción entre núcleo y material de recubrimiento 68
2.2.- Cálculo de la cantidad de material de recubrimiento en relación al tipo de núcleo 69
3.- Grageado y otros productos recubiertos no peliculares 70
3.1.- Recubrimiento con sacarosa 70
3.2.- Excipientes en el proceso de grageado 70
3.2.1.- Formadores del recubrimiento 70
3.2.2.- Colorantes 71
3.2.3.- Aromas 71
3.2.4.- Lubrificantes 71
3.2.5.- Agentes alisadores (suavizantes) 71
3.2.6.- Agentes pulidores 71
3.2.7.- Estabilizadores de la suspensión 71
3.3.- Proceso de grageado 71
3.3.1.- Fase de aislamiento o sellado 72
3.3.2.- Fase de subcobertura 72
3.3.3.- Fase de aislamiento o cobertura 73
3.3.4.- Fase de coloración 73
3.3.5.- Fase de pulido 73
3.3.6.- Fase de impresión 73
3.4.- Formulaciones 73
3.4.1.- Formulaciones para la subcobertura 74
3.4.2.- Formulaciones para la subcobertura o polvos cubrientes 74
3.4.3.- Formulaciones de jarabes de carga 74
3.4.4.- Formulaciones de jarabes coloreados 75
3.4.5.- Formulaciones de soluciones de pulido 75
3.4.6.- Formulaciones de jarabes suspensión para recubrimientos uniformes (Método Tucker) 76
3.4.7.- Ejemplos de formulaciones sin sacarosa 76
4.- Cobertura pelicular (Film Coating) 77
4.1.- Excipientes en recubrimiento pelicular 77
4.1.1.- Polímeros formadores de películas 77

4.1.2.- Plastificantes 79
4.1.3.- Colorantes 81
4.1.4.- Disolventes 81
4.2.- Fundamentos de la cobertura pelicular 82
5.- Equipos para procesos de grageado y de recubrimiento pelicular 83
5.1.- Sistemas de pulverización 83
5.2.- Pailas convencionales 84
5.3.- Pailas con mayor eficacia de secado 85
5.4.- Parámetros del proceso - pailas 85
5.4.1.- Flujo de aire del proceso 85
5.4.2.- Temperatura del proceso 86
5.4.3.- Velocidad de la paila 87
5.4.4.- Aplicación de la pulverización 87
5.4.5.- Distribución del tamaño de la partícula 88
5.4.6.- Zona de recubrimiento 88
5.5.- Lecho fluido 89
5.5.1.- Fundamento 89
6.- Ensayos de control de formas farmacéuticas recubiertas 90
7.- Bibliografía 91

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- OBJETIVOS DEL RECUBRIMIENTO

Los motivos para decidir recubrir una forma farmacéutica son muy variados, entre los que cabe destacar:

- Enmascarar características organolépticas desagradables
- Proteger el principio activo de los agentes atmosféricos
- Proteger la mucosa gástrica de la acción irritante del principio activo
- Proteger el principio activo de la inactivación gástrica
- Modificar la biodisponibilidad
- Protección frente a la absorción
- Motivos estéticos
- Diferenciación de otros comprimidos en la fabricación
- Incrementar la estabilidad mecánica durante la fabricación, acondicionamiento y transporte.
- Evitar incompatibilidades entre principios activos
- Facilitar la deglución

1.2.- TIPOS DE RECUBRIMIENTO

El recubrimiento de los núcleos consiste generalmente en una mezcla de distintas sustancias o excipientes. Dependiendo de ello se pueden distinguir:

- **Recubrimiento con azúcar, llamado grageado, (sugar coating). Hoy día también emplean azúcares con bajo contenido de glucosa o no diabetógenicos,**

como por ejemplo sorbitol y manitol, manteniendo aspecto y sabor para que los pacientes diabéticos puedan utilizarlos
- **Fusión en caliente (hot melt)**
- **Recubrimientos peliculares (Film coating)**

La elección entre un recubrimiento con azúcar y uno pelicular no depende solamente de la calidad deseada del recubrimiento sino también de los requerimientos técnicos, incluidos los aspectos económicos. Se ha de tener en cuenta que la inversión financiera que se realiza para una tecnología seleccionada a menudo lleva al fabricante a utilizarla durante un largo periodo de tiempo.

El recubrimiento pelicular y el grageado se diferencian sustancialmente en el grosor (tabla 1), los materiales empleados, el tiempo de recubrimiento, la energía consumida en el proceso de evaporación y las exigencias en términos de equipo (tabla 2).

	GRAGEAS	COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO PELICULAR
Grosor recubrimiento (mm)	0.2 – 0.5	0.05 – 0.03
Cantidad formador película (mg/cm-)		0.5 – 3
Cantidad de película (mg peso/cm-)	30 - 100	1 – 12

Tabla 1: Diferencias entre grageas y recubrimiento pelicular

	GRAGEADO		COBERTURA PELICULAR		
	JARABE	AGENTE PULVERU-LENTO	DISPERSIÓN ACUOSA	SOLUCIÓN ACUOSA	SOLUCIÓN ORGÁNICA
Peso sólido/ 50 kg cp	50	50	3 0	3.0	3 0
Disolventes (kg) Agua Isopropanol	28.1	12 5	4.93	14.1	29.7
Mjoule˅	63.5	28.20	11.1	31.9	29.75
Equipo	Simple-Complejo	Simple	Complejo	Complejo	Complejo

˅ energía de evaporación de los disolventes

Tabla 2: Gasto de material de recubrimiento, disolventes y energía para varios tipos de recubrimiento (lote 50 kg)

La cobertura pelicular, a pesar de gastar menos energía durante el proceso, requiere de un equipo más sofisticado.

También se pueden obtener recubrimientos por compresión con máquinas de comprimir especiales como Presscoater y Dry Cota. Los núcleos miden entre 5 y 10 mm de diámetro y la cantidad de recubrimiento necesario se halla entre el 70 y el 150% con un grosor de capa entre 1 y 2 mm.

2.- EL NÚCLEO O SUSTRATO

2.1.- TIPOS, FORMAS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS NÚCLEOS

Las formas de dosificación que pueden ser consideradas como núcleos o sustratos de un proceso de recubrimiento son las siguientes:

- cristales
- gránulos
- minigránulos o "pellets"
- comprimidos
- cápsulas de gelatina dura

También se consideran núcleos chicles, caramelos y productos naturales tales como almendras, semillas y frutos.

La consideración de núcleo, apto para ser recubierto, depende de su resistencia a la rotura, forma, friabilidad, superficie, tamaño, termosensibilidad y de la tendencia a no interaccionar con el material de recubrimiento.

2.1.1.- Resistencia a la rotura

Todas las técnicas de recubrimiento requieren núcleos de fuerza adecuada para soportar los procesos de fricción y de giro en la paila y las tensiones de impacto a que están sometidos en los equipos de lecho fluido. Sin embargo, los núcleos recubiertos deben disgregarse rápidamente en los fluidos digestivos para asegurar una buena biodisponibilidad. En el caso de tener que recubrir comprimidos, se recomiendan valores de alrededor de unos 100 N.

Grageado: la primera etapa del grageado es el sellado que protege al núcleo contra la tensión mecánica y une pequeñas cantidades de finos. Por este motivo, se pueden recubrir con azúcar sustratos blandos y quebradizos.

Recubrimiento pelicular: se emplea en sustratos duros, resistentes a la abrasión que son menos susceptibles de la tensión de impacto, ya que la formación de la película lleva su tiempo. Los núcleos están expuestos a fuerzas de fricción, impactos y presión como resultado del movimiento de rotación o de fluidificación. **La resistencia al agua o a los disolventes también son**

requerimientos adicionales para evitar la humectación y ablandamiento de la superficie bajo la influencia de la humedad, sobre todo al inicio del proceso de recubrimiento.

2.1.2.- Forma

Si se emplean comprimidos como núcleos, éstos deben ser biconvexos para prevenir que se peguen entre ellos. Sin embargo un radio de curvatura desmesurado provoca que los comprimidos sean quebradizos con una mayor dificultad para realizar marcas en su superficie o ranuras.

Grageado: los comprimidos ideales para gragear son los que poseen una curvatura convexa pronunciada y una estrecha banda, ya que se precisa menos producto para recubrir y el grosor de las capas es más uniforme.

Cobertura película: este recubrimiento reproduce todos los defectos de la superficie del núcleo. Las películas tienden a ser más delgadas en los ejes, por lo que se requieren comprimidos con curvaturas suaves. En el caso de pellets, gránulos o cristales no deben existir grandes fluctuaciones en el tamaño.

2.1.3.- Friabilidad

Por los motivos anteriormente comentados en 2.1.1, la friabilidad de los núcleos debe ser baja, inferior al 1%, con el fin de que los núcleos no desprendan partículas o se rompan durante el proceso.

2.1.4.- Superficie

La superficie tiene influencia en las primeras fases del proceso de recubrimiento. Un proceso de grageado suele poder aplicarse a cualquier tipo de superficie debido a que el grosor del recubrimiento permite cubrir los defectos e imperfecciones. Por el contrario un proceso de recubrimiento película requiere superficies finas y libres de motas de polvo. En ambos procesos las superficies deben poseer la capacidad de facilitar la adhesión de los materiales que se incorporan.

2.1.5.- Tamaño

El intervalo de tamaño de los núcleos que pueden quedar recubiertos se halla entre 0,2 y 2 mm. Ello permite una amplia variedad de pesos (figura 2.1.). Dependiendo del diámetro del comprimido, la altura de banda no debería ser menor a 1 mm. y no mayor de un tercio del grosor del comprimido. Se consigue

por la correcta selección del diámetro del comprimido y el diámetro cóncavo del punzón ajustado al peso del comprimido.

- 1/3 grosor comprimido (g) > Altura de banda (h) > 1 mm
- Radio convexo (r) en grageado 0 7 - 0 75 x diámetro
- Altura de banda (h) en grageado 0 07 - 0 12 x diámetro
- Radio convexo (r) en cobertura pelicular 1 5 x diámetro

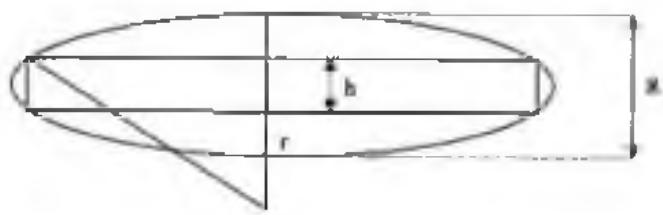


Figura 2.1. Tamaños de núcleos recomendados en el recubrimiento.

Grageado: el radio convexo debe estar entre 0.7 y 0.75 veces el diámetro del comprimido y la altura de la banda entre 0.07 y 0.12 veces el diámetro. Sin embargo para el cálculo de la altura de banda sólo el factor de 0.12 es posible debido a que el mínimo valor de 1 mm puede ser corto o demasiado amplio.

Cobertura pelicular: el radio convexo recomendado es de 1.5 veces el radio del comprimido. Se pueden escoger radios más pequeños para comprimidos con diámetros inferiores a 6 mm.

2.1.6.- Termosensibilidad

El proceso de calentamiento puede tener efectos adversos sobre los principios activos o los excipientes. Puede causar fusión, sinterización o formación de eutécticos que afectarían negativamente en la calidad del núcleo. Si el calor del proceso no puede controlarse o se exceden temperaturas críticas, esto podrá dar lugar a la descomposición del fármaco y a cambios en la liberación del mismo o en el perfil de disolución.

2.1.7.- Interacción entre núcleo y material de recubrimiento

Las sustancias hidrofílicas que normalmente se incorporan como disgregantes pueden provocar que el núcleo se hinche bajo la influencia de la humedad. Con un control en proceso adecuado, el riesgo de que la humedad penetre en el núcleo durante el recubrimiento es muy bajo siempre y cuando se proporcione suficiente aire de secado. Si la humedad que queda dentro del núcleo migra a la superficie durante el almacenamiento puede causar roturas y cráteres, así como reducir la estabilidad del principio activo.

2.2.- CÁLCULO DE LA CANTIDAD DE MATERIAL DE RECUBRIMIENTO EN RELACIÓN AL TIPO DE NÚCLEO

La calidad y la economía del proceso de recubrimiento depende del cálculo correcto de la cantidad requerida del material de recubrimiento. La cantidad de recubrimiento necesario está directamente relacionado con el área superficial del núcleo.

Para sustratos pequeños o irregulares se ha de establecer una media real, en la tabla 3 se presenta un cálculo simplificado del área de comprimidos, pellets, gránulos y cápsulas basado en el área del cilindro circunscrito a estas formas.

Grageado: el tamaño de los núcleos y los productos finales deben ser estudiados estereosimétricamente. El proceso de grageado equilibra las irregularidades, ya que el recubrimiento no sigue la estructura de la superficie. Las áreas que requieren un alto grado de redondeo, tales como altas bandas y curvaturas muy planas, atraen más masa de recubrimiento. Como la altura de la banda varía con la técnica de fabricación, esto da como resultado pesos diferentes entre los comprimidos grageados. Ésta es una de las razones por las que las grageas presentan mayor distribución de pesos que los comprimidos recubiertos peliculares. Cuando se emplean cristales, pellets o minigránulos u otros sustratos de tamaños irregulares, se observa este fenómeno de manera más pronunciada.

	COMPRIMIDOS DIÁMETRO (mm)													
	0,5	**0,8**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**12**	**14**
Altura (mm)														
2					33	56	70	95	120	150				
3					42	62	85	115	145	175	210	250	340	
4						75	100	130	165	200	240	280	380	485
5									185	225	270	315	415	530
6											300	345	450	570
7													505	615
8														660

	PELLETS/GRÁNULOS DIÁMETRO (mm)									
	0,5	**0,8**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**8**	**10**
	0.8	2	3	12 5	30	50	80	120	200	320

	CÁPSULAS TAMAÑO							
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**00**	**000**
	175	235	290	350	410	500	610	800

Bases de cálculo:
Comprimidos y cápsulas. cilindro circunscrito
Microcomprimidos. pellets y gránulos. esfera o superficie de la esfera circunscrita

Tabla 3: Cálculo simplificado del área de comprimidos, pellets, gránulos y cápsulas

3.- GRAGEADO Y OTROS PRODUCTOS RECUBIERTOS NO PELICULARES

3.1.- RECUBRIMIENTO CON SACAROSA

Consiste en recubrir el núcleo con una capa compacta de azúcar. Es un proceso lento y delicado que requiere mano de obra especializada.

Se realiza en los llamados bombos de gragear, grageadores o pailas.

3.2.- EXCIPIENTES EN EL PROCESO DE GRAGEADO

3.2.1.- Formadores del recubrimiento

Forman el recubrimiento debido a su masa y cohesión. Comprenden tanto azúcares y aglutinantes como las sustancias de carga.

3.2.1.1.- Aglutinantes

Los aglutinantes aumentan la resistencia y elasticidad por formación de enlaces o una matriz coherente. Se emplean en todas las capas del recubrimiento como parte de las soluciones de recubrimiento y polvos cuando se emplean estos últimos deben ser muy finos (tabla 4).

agar-agar
carboximetilcelulosa
éteres de celulosa
dextrinas
gelatina
goma acacia
alcohol polivinílico
polivinilpirrolidona
alginato sódico

Tabla 4: Principales aglutinantes utilizados en el grageado

3.2.1.2.- Sustancias de carga

Añaden masa y están inmersos en el recubrimiento donde contribuyen a la resistencia y a la estructura del mismo .

3.2.2.- Colorantes

Dan color al recubrimiento. Debido a su poder cubriente, los pigmentos neutralizan la influencia del núcleo y previenen que éste se vea a través del recubrimiento.

3.2.3.- Aromas

Mejora la aceptación del producto por parte de los pacientes.

3.2.4.- Lubrificantes

Reducen la fricción entre los núcleos individuales y previenen la formación de polvo en la fase de secado. Algunos de ellos también se utilizan como deslizantes o antiadherentes para evitar la adhesión por la bajada rápida de la alta viscosidad en la fase de secado. Entre los más utilizados se encuentra el talco.

3.2.5.- Agentes alisadores (suavizantes)

Dan superficies lisas. Debido a que la abrasión normalmente se efectúa por el deslizamiento de los núcleos entre ellos, el agente alisador lubrica y une los polvos finos al mismo tiempo. El proceso tiene lugar cuando los puntos de cristal de azúcar se eliminan por pulido húmedo en presencia de un aglutinante. Los más utilizados son jarabe y goma acacia.

3.2.6.- Agentes pulidores

Se emplean para mejorar la reflexión de la luz e intensificar el color. Se aplican a superficies lisas de los productos recubiertos o se incorporan con los agentes de alisado.

3.2.7.- Estabilizadores de la suspensión

Se emplean para prevenir la separación de fases o sedimentación de la suspensión de recubrimiento. Los agentes viscosizantes deben emplearse con cuidado ya que la **viscosidad de la suspensión no puede ser mayor de 0.2 Pa·s.**

3.3.- PROCESO DE GRAGEADO

El grageado tiene varias etapas:

1. Fase de aislamiento o sellado (aumento de peso 1 - 3%)
2. Fase de subcobertura
   - recubrimiento (aumento de peso 5%)
   - carga (aumento de peso 25%)
3. Fase de cobertura o alisado (aumento de peso 40%)
4. Fase de coloración (aumento de peso 30%)
5. Fase de pulido o abrillantado
6. Fase de impresión

Cada una de estas etapas se describe a continuación.

3.3.1.- Fase de aislamiento o sellado

Esta etapa se emplea para impermeabilizar el núcleo de las soluciones acuosas que se añaden posteriormente y se fortalece el núcleo para que resistan la abrasión que sufren durante el proceso y para evitar que los comprimidos de rápida disgregación la inicien en las primeras fases del recubrimiento con azúcar.

Se emplean soluciones **hidrodispersables** de polímeros **orgánicos** por ejemplo una **dispersión de** etilcelulosa. La cantidad a utilizar depende del tamaño del comprimido, de la carga de la paila y de la porosidad del núcleo.

La solución se aplica sobre los comprimidos precalentados a 30 °C.

3.3.2.- Fase de subcobertura

3.3.2.1.- Fase de recubrimiento (5% aumento de peso)

Su función es proteger el núcleo y fijar los componentes de la fase de carga de la subcobertura.

El procedimiento consta de varias etapas que se repiten hasta conseguir el tamaño deseado de comprimido. A los núcleos calientes se le añade la solución, se pone aire frío y se espolvorea con talco para provocar la rugosidad. Se repite el proceso hasta un aumento de peso del 5%.

Se emplea o una solución acuosa de gelatina (2:1) o una solución acuosa de goma acacia (2:1). También se puede utilizar suspensión de solución de gelatina más talco.

Se ha de tener en cuenta que la adición de polvos tanto en exceso como en defecto dará lugar a cubiertas de mala calidad.

3.3.2.2.- Fase de carga (25% aumento de peso)

En esta etapa se pretende aumentar rápidamente el peso con objeto de alisar los bordes. Se emplea jarabe gomoso (1 p solución gomosa + 2 p jarabe simple) con almidón, talco o carbonato magnésico.

La suspensión se prepara con gran cantidad de polvo y se incorpora igual que en la anterior fase. Finaliza el proceso cuando el aumento de peso es de aproximadamente un 25%.

3.3.3.- Fase de aislamiento o cobertura

Esta fase tiene el propósito específico de alisar la superficie irregular generada durante el proceso de subcobertura e incrementa el tamaño del comprimido hasta la dimensión predeterminada, aproximadamente un 40% del peso inicial.

Se aplican jarabes diluidos o suspensiones del 15 - 30% de sacarosa.

3.3.4.- Fase de coloración

Tiene como objeto diferenciar un comprimido de otro. Para la realización de este proceso de utiliza una solución de jarabe simple (60 - 70%) con el colorante escogido (pueden ser colorantes solubles o pigmentos).

Si el núcleo tiene oquedades, es mejor emplear en las etapas iniciales jarabe con colorante diluido para evitar la aparición de manchas más intensas y, posteriormente, añadir jarabe coloreado más intenso.

Se produce un aumento de peso aproximado del 15%.

3.3.5.- Fase de pulido

En esta fase se da brillo a las grageas obtenidas aplicando una solución clorofórmica o de tetracloruro de carbono de ceras (abejas, carnauba, etc.) o con soluciones acuosas de polietilenglicol. Para perfeccionar el brillo obtenido se pasan las grageas por un tambor revestido de franela y dispuesto de modo que pueda girar movido por un motor.

3.3.6.- Fase de impresión

Se realiza antes o después del pulido para identificar mejor el producto, efectuándose mediante tintas farmacéuticas por fotograbado offset.

Existen variantes del proceso, como el de grageado uniforme o método Tucker, en el que se eliminan fases y la subcobertura y cobertura se realizan simultáneamente. La cubierta que se obtiene es más delgada que en el grageado convencional.

3.4.- FORMULACIONES

A continuación se describen formulaciones para las diferentes etapas del proceso de grageado.

3.4.1.- Formulaciones para la subcobertura

EXCIPIENTES	1	2	3	4	5	6
Sílice coloidal	—	—	—	1	—	—
Gelatina	—	3	2	1 - 5	0.3	—
Jarabe de glucosa (80%)	—	—	—	—	—	30
Goma acacia	8	8	—	2 - 4	—	—
Carboximetilcelulosa Na	—	—	—	1	—	—
Sacarosa	48.5	44.5	65	63	64	50
Agua	41.6	44.5	33	33	35.7	20

3.4.2.- Formulaciones para subcobertura o polvos cubrientes

EXCIPIENTES	1	2	3	4	5	6
Silice coloidal	—	—	5	10	—	--
Carbonato cálcico	40	30	—	--	—	--
Goma acacia	—	—	—	--	4	1.82
Caolin	20	—	—	--	—	--
Microcelulosa	—	—	—	--	76	--
Talco	40	70	10	--	—	14.03
Dióxidode titanio	—	—	—	5	—	--
Almidón de trigo	—	—	10	—	—	--
Sacarosa	—	—	75	85	20	84.15

3.4.3.- Formulaciones de jarabes de carga

EXCIPIENTES	1	2	3
Carbonato cálcico	10	20	--
Dextrina	--	1.5	--
Goma acacia	--	--	2.5
Dióxido de titanio	--	1	--
Talco	--	7.5	40
Almidón de trigo	17	--	--
Sacarosa	49	48	35.3
Agua	24	22	22.2

3.4.4.- Formulaciones de jarabes coloreados

EXCIPIENTES	1	2	3	4	5	6
Silice coloidal	--	0 2	--	--	--	--
Carbonato cálcico	--	--	--	--	--	10
Laca o pigmento	5	0 - 5 9	0 - 3 7	--	--	--
Solución coloreada	--	--	--	X	X	X
Genapol® C180	--	0 1	--	--	--	--
Goma acacia	--	--	1 2	1	1	1
Jarabe de glucosa 43 %	--	3	--	--	--	0.5
Dioctilsulfosuccinato Na	0.0001	--	--	--	--	--
Polivinilpirrolidona 25	--	0.325	--	--	--	--
Talco	--	1 7	--	--	--	--
Dióxido de titanio	23	6 - 1	0 - 3 7	--	--	--
Carboximetilcelulosa Na	--	0.975	--	--	--	--
Sacarosa	34	52 5	61 8	66 6	75	62
Agua	38	35 7	33 3	33 3	24	26.5

3.4.5.- Formulaciones de soluciones de pulido

EXCIPIENTES	1	2
Sílice coloidal	--	3
Cera de carnauba	4	--
Ceresin	--	--
Goma acacia	--	8
Parafina cera	20	--
Parafina líquida	10	--
Cera dura	16	--
Polietilenglicol	35	--
Cera blanca	20	--
Talco	--	--
Alcohol	35	12
Agua	315	27

3.4.6.- Formulaciones de jarabes suspensión para recubrimientos uniformes (Método Tucker)

EXCIPIENTES	1	2	3	4
Bentonita	1.3	--	--	--
Hidróxido de aluminio	15.7	--	--	--
Sulfato cálcico	15.7	--	--	--
Carbonato cálcico	--	4.5	15	--
Pigmentos	--	--	x	--
Glicerol	--	2	--	--
Goma acacia	--	--	--	0.5
Caolín	--	--	--	6
Polletilenglicol 6000	--	--	4	--
Polietilenglicol 20000	--	--	--	4.5
Alcohol polivinílico	2	4	--	--
Polivinilpirrolidona	--	--	--	--
Jarabe de almidón	--	--	--	2
Dióxido de titanio	--	4.5	5	--
Talco	--	14.5	--	6
Fosfato tricálcico	--	--	--	6
Sacarosa	42.5	38	46	45
Agua	22.8	32.5	30	32

3.4.7.- Ejemplos de formulaciones sin sacarosa

3.4.7.1.- Glucosa

	1	2
Soluciones		
glucosa	80	50
Agua	20	10
Jarabe de glucosa 80%	--	40
Temperatura de proceso (°C)	70	20
Polvos		
Glucosa	--	x

3.4.7.2.- Sorbitol

	1	2
Soluciones		
Sorbitol	71.4	--
Agua	28.6	--
Jarabe de glucosa 85%	--	100
Temperatura de proceso (°C)	20	20
Polvos		
Sorbitol	--	x

3.4.7.3.- Xilitol

Temperatura de proceso (°C): 40 °C

	1	2	3
Soluciones			
Fosfato cálcico	—	—	23.6
Goma acacia (33%)	45.4	—	2.6
Talco	—	11 4	2.5
Xilitol	45.5	63 3	51.3
Agua	9.1	25 3	20
Polvos			
- Talco	x	—	—
- Sulfato cálcico	x	—	—

4.- COBERTURA PELICULAR (FILM COATING)

La cobertura pelicular (film-coating) es la deposición de una delgada pero uniforme membrana en la superficie de un sustrato (comprimidos, gránulos, cápsulas,...).

Este método de recubrimiento presenta una serie de ventajas frente al recubrimiento clásico o grageado.

- Menor número de etapas
- Disminución drástica del tiempo de recubrimiento
- Menor coste (mano de obra, materiales, etc.)
- Escaso aumento del peso de los comprimidos (aproximadamente un 1%)
- Consiguiente reducción del peso y volumen de los lotes
- Protección contra el aire, luz y humedad
- Resistencia a la rotura
- Escaso aumento del tiempo de disgregación
- Posibilidad de modificar a voluntad el perfil de disolución

4.1.- EXCIPIENTES EN RECUBRIMIENTO PELICULAR

4.1.1.- Polímeros formadores de películas

Los polímeros formadores de películas son los componentes más críticos en la solución de recubrimiento. Se emplean tanto los polímeros insolubles en agua como los solubles. Las características que ha de poseer un polímero son las siguientes:

- Capacidad de formación de una película continua
- Compatibilidad con el sustrato
- Baja viscosidad para poder atomizarlo adecuadamente
- Solubilidad en el disolvente deseado

4.1.1.1.- Polímeros solubles en agua

Los recubrimientos solubles en agua se aplican, normalmente, para mejorar la apariencia del producto o enmascarar características organolépticas desagradables. Sin embargo también protegen de la luz, aire y tensiones físicas. Los más comunes se relacionan en la tabla 5.

4.1.1.2.- Polímeros insolubles en agua

Se emplean para formas farmacéuticas de liberación modificada de principio activo tanto de liberación sostenida (tabla 6) como de liberación retardada (tabla 7).

POLÍMERO	PROPIEDADES FÍSICAS	PROCESABILIDAD	PH SOLUBILIDAD	OTRAS
Hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC)	Soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos	Dispersado con elevada agitación o agua caliente	Soluble tanto en fluidos ácidos como básicos	Fácil de emplear. Es el más empleado para liberación inmediata
Metilcelulosa (MC)	Soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos	Dispersado con elevada agitación o agua caliente	Soluble tanto en fluidos ácidos como básicos	Las películas tiene mayor poder gelificante y menor temperatura de gelificación que HPMC
Hidroxipropil-celulosa (HPC)	Soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos	Dispersado con elevada agitación o agua caliente. Insoluble en agua por encima de 45 °C	Soluble tanto en fluidos ácidos como básicos	Produce una película que es ligeramente más pegajosa que la de HPMC
Polivinilpirro-lidona (PVP)	Fácilmente soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos	Produce un atomiado pegajoso durante el recubrimiento La película parece pegajosa debido a la naturaleza higroscópica del polimero	Independiente del pH	Se emplea más comúnmente como aglutinante en los procesos de granulación
Almidón modifi-cado	Insoluble en agua fría y en muchos disolvente orgánicos	Algunas combinaciones de polímeros y plastificantes pueden producir recubrimiento débilmente pegajoso	Independiente del pH	HPMC puede añadirse para reducir la pegajosidad del recubrimiento. Las películas de almidón no requieren la adición de plastificantes

Tabla 5: Polímeros solubles en agua y sus características más destacadas

POLÍMERO	PROPIEDADES FÍSICAS	PROCESABILIDAD	PH SOLUBILIDAD	OTRAS
Etilcelulosa (EC)	Produce una membrana de difusión controlada. Soluble en la mayoría de disolventes orgánicos e inertes hasta los más alcalinos	Puede mezclarse con polímeros solubles en agua para moderar la liberación	Independiente del pH	Se comercializa en dispersiones acuosas: - Surrelease® (Colorcon) - Aquacoat® (FMC)
Copolimeros del ácido metacrílico	Eudragit® RL/RS produce una acción retardante de la liberación	Las dispersiones acuosas son termoplásticas por ello se deben mantener y emplear a bajas temperaturas inferiores a 29 °C Se pueden adicionar aditivos que pueden reducir la tendencia a la aglomeración del producto	La permeabilidad de las peliculas de Eudragit® RL/RS es independiente del pH	Se comercializa como Eudragit® (Rohm Tech Inc)

Tabla 6: Principales polímeros para recubrimiento pelicular de liberación sostenida y sus características

4.1.2. Plastificantes

Sin la adición de plastificantes a la solución de recubrimiento, la película puede tener tendencia a romperse. La función del plastificante es reducir la característica quebradiza del polímero seco. **El plastificante reduce la temperatura de transición cristalina o vítrea (Tg) del polímero y permite a la película permanecer flexible a temperatura ambiente. Si se añade un exceso de plastificante, entonces la película será demasiado viscosa y se puede producir aglomeración durante el almacenamiento.**

Se emplean tanto plastificantes solubles en agua como insolubles. La mayoría de plastificantes efectivos son solubles en el polímero que plastifican. El plastificante debe ser miscible e interaccionar con el polímero. Típicamente los plastificantes solubles en agua se emplean con los polímeros solubles en agua y los plastificantes insolubles en agua con los polímeros insolubles en agua. Sin embargo, se pueden emulsificar plastificantes insolubles en agua para emplearlos en dispersiones acuosas acrílicas.

POLÍMERO	PROPIEDADES FÍSICAS	PROCESABILIDAD	PH SOLUBILIDAD	OTRAS
Ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP)	Las mezclas de disolventes orgánicos de elección son cloruro/alcohol o acetona/alcohol	No siempre requiere el empleo de un plastificante	Se disuelve en alcalis o en una solución reguladora de pH con pH superior a 5.0	Comercializada por Shintetsu Chemical Co o Eastman Fine Chemicals
Ftalato de acetato de celulosa (CAP)	Soluble en gran número de cetonas. esteres. alhol etílico y esteres cíclicos	La soluciones acuosas se pueden realizar por adición de hidróxido amónico. Se ha de tener en cuenta que algunos aditivos son sensibles al polímeros amoniacado	Soluble en soluciones reguladoras de pH igual o superior a 6 2	Fue introducido por Eastman Kodak Co en 1940 Es uno de los polimeros entéricos más empleados Se comercializa como dispersión acuosa: Aquacoat® CPD
Ftalato de acetato de polivinilo (PVAP)	Soluble en gran número de mezclas de disolventes orgánicos	Excelente barrera a la humedad, se emplea también como sellante de comprimidos	Soluble en soluciones reguladoras de pH superior a 5.0	Comercializada en dispersión auosa: Sureteric® (Colorcon)
Copolimeros del ácido metacrílico	Eudragit® L/S produce una acción entérica de la liberación	Las dispersiones acuosas son termoplásticas. por ello se deben mantener bajas temperaturas Se pueden adicionar aditivos para reducir la tendencia a la aglomeración del producto	Eudragit® L es soluble a pH igual o superior a 5 5 mientras que Eudragit® S es soluble a pH superior a 7.0	Se comercializa como polvo. solución orgánica o dispersión acuosa

Tabla 7: Principales polímeros para recubrimiento pelicular de liberación retardada y sus características

4.1.2.1.- Plastificantes solubles en agua

- Polietilenglicol (PEG): Es el más utilizado, se comercializa en diferentes pesos moleculares de 300 a 20000. Los de bajo peso molecular (PEG 400 - Carbowax®) son líquidos y se emplean como plastificantes del recubrimiento de pequeñas partículas. Los de más alto peso molecular (3350 o mayor) se emplean en el recubrimiento de comprimidos.
- Propilenglicol (PG): Normalmente se emplea como plastificante de recubrimientos de pequeñas partículas, aunque también puede ser empleado para el recubrimiento de comprimidos. Da lugar a una película suave y más flexible que los PEG de mayor peso molecular.
- Trietilcitrato (TEC): soluble en agua a un 6.5 % (Citroflex®)
- Triacetina
- Glicerina

4.1.2.2.- Plastificantes insolubles en agua

- Tributilcitrato (TBC)
- Monoglicérido acetilado (AMG)
- Aceite de ricino
- Sebacato de dibutilo (DBS)
- Acetil trietil citrato (ATEC)
- Acetil tributil citrato (ATBC)

4.1.3.- Colorantes

Los tintes son colorantes solubles en agua, mientras que los pigmentos o lacas alumínicas son colorantes insolubles. El desarrollo del color en cobertura pelicular es mucho más eficiente con una suspensión opaca, por ello se recomienda el empleo de lacas alumínicas que se obtienen por la adsorción de la molécula de tinte en un sustrato de alumina. Las lacas alumínicas se comercializan como polvos dispersables o como suspensiones concentradas. Algunas de las que se encuentran en el mercado son:

- Opaspray® (Colorcon), una suspensión concentrada de lacas, pigmentos y otros aditivos en alcohol. Se fabrica con un contenido de sólidos del 40%
- Chroma-tone® (Crompton & Knowles Corporation), concentrado de color seco dispersable
- Chroma-kote®, dispersión de pigmentos concentrada en base acuosa o de propilenglicol
- Spectraspray® (Warner Jenkinson Company), suspensión acuosa concentrada con una concentración de sólidos del 30 al 50%.
- Sepisperse® (SEPPIC)

4.1.4.- Disolventes

El empleo de recubrimientos peliculares acuosos ha reemplazado a los de disolventes orgánicos debido, inicialmente, a la introducción de pailas perforadas, con la consiguiente mayor eficacia de secado. Sin embargo todavía hay polímeros insolubles en agua que precisan disolventes orgánicos. Es preferible el empleo de agua en relación con las normativas de contaminación medioambiental, con recubrimientos más económicos y en relación con la seguridad en el trabajo. Las combinaciones de disolventes más comunes son:

- Agua
- Etanol / agua
- Acetona / agua

- Metanol
- Cloruro de metileno / metanol
- Cloruro de metileno / etanol
- Acetona / cloruro de metileno
- Acetona /etanol / isopropanol
- Acetona /etanol /cloruro de metlleno

Como norma general, en la preparación de la solución o suspensión de recubrimiento se debe evitar la agitación excesiva y se debe filtrar antes de utilizar. Una agitación excesiva puede dar lugar a aire atrapado que puede llevar a error en la aplicación de la solución o crear retrasos debido al tiempo requerido en desairear la solución. Además, algunas dispersiones acuosas son sensibles a la agitación y puede producirse una pérdida de las características organolépticas del polímero.

4.2.- FUNDAMENTOS DE LA COBERTURA PELICULAR

La aplicación de una cobertura pelicular sobre un sólido es un proceso complejo. No se produce el recubrimiento en una sola fase a través de la zona de recubrimiento, sino que debe producirse una cubierta en la superficie después de muchas fases que tienen lugar en la misma zona (figura 2. 2).

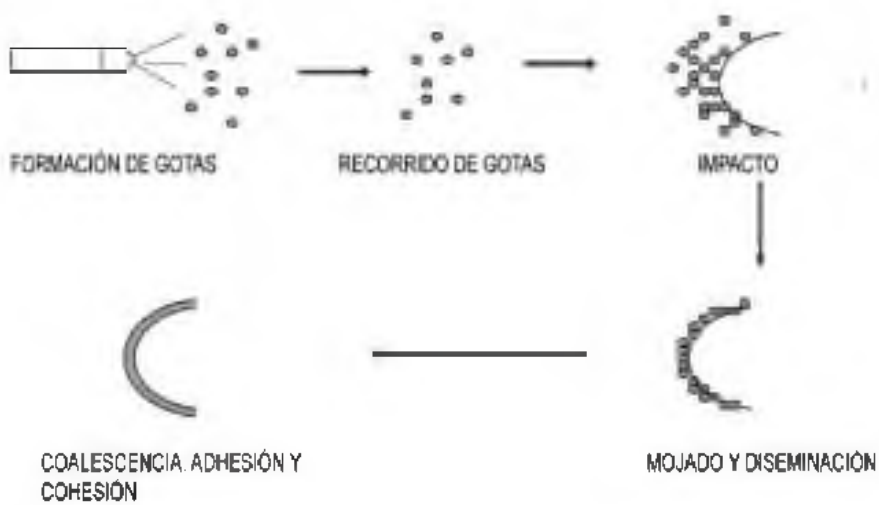


Fig. 2.2. Formación de la película.

Todas las fases tienen lugar casi simultáneamente.

El proceso de formación de la película está influenciado por los sistemas de pulverización empleados, que controlan el tamaño de gota y su distribución la

evaporación del disolvente de recubrimiento, ya que aumenta la viscosidad de las gotas, disminuyendo la diseminación y la coalescencia.

Asimismo la viscosidad de las gotas también se ve afectada por la distancia entre ellas en el paso por la zona de evaporación primaria antes de chocar contra el núcleo, pudiéndose secar antes de tiempo. Este problema aumenta con el empleo de disolventes orgánicos, que tienen un calor de vaporización mucho más bajo que el agua y con los polímeros cuya viscosidad sea muy sensible a los cambios de concentración de sólido.

Según todo esto, es muy importante la posición o colocación de los sistemas de pulverización para minimizar la distancia entre gotas durante el trayecto de las pistolas a la superficie del núcleo.

5.- EQUIPOS PARA PROCESOS DE GRAGEADO Y DE RECUBRIMIENTO PELICULAR

5.1.- SISTEMAS DE PULVERIZACIÓN

Los sistemas de pulverización de la solución o de la dispersión filmógena pueden ser:

- **Pulverización con aire comprimido o neumática:** es de fácil aplicación y permite la regulación del diámetro de las partículas nebulizadas mediante la variación de presión, pudiéndose conseguir una finura suficiente de las partículas. **El problema es que el aire comprimido crea turbulencias con riesgo de pérdidas de hasta un 20%.**
  Es de tobera doble con una presión de 0.5 a 2 atm.
- **Pulverización "air-less" o hidraúlica:** por presión sobre el líquido, pudiendo tener de 150 a 200 atm. Este sistema no presenta el problema de turbulencias, pero la regulación de la velocidad de nebulización y del tamaño de partícula es más limitado. Además el líquido debe pasar a través de un orificio de diámetro muy pequeño (0.25 mm) y, en el caso de suspensiones de pigmentos mal homogeneizados, se puede obturar el orificio. Son de tobera única.

Para estos dos tipos de sistemas de pulverización, las películas de recubrimiento obtenidas son diferentes ya que el secado de las gotas de material es diferente en cada una de ellas.

Es importante, en el recubrimiento pelicular, la posición de las pistolas de pulverización dentro de la turbina. La posición debe ser tal que proyecten un cono nebulizado en la parte superior de la turbina, sobre los núcleos que caen en cascada. Debajo de esta zona se sitúa el aire de secado para secar lo más rápidamente posible la película y evitar así la abrasión en el fondo de la turbina.

El diámetro del orificio de las toberas depende de la presión de trabajo y del tamaño de partícula en suspensión.

Estos sistemas de pulverización pueden operar de forma continua o discontinua. Inicialmente operaban de forma discontinua, con ciclos de pulverización y secado debido principalmente a las dificultades que presentaba el proceso de secado. **Pero la mejora en el diseño de los equipos ha permitido utilizar la pulverización continua, teniendo en cuenta que un ligero exceso de humectación puede provocar problemas de adhesión.**

5.2.- PAILAS CONVENCIONALES

Las pailas son recipientes de forma elipsoide capaces de girar sobre un eje. Se construyen de metal, en general de cobre, aunque también existen de acero inoxidable. La forma de la paila es variable (esférica, en forma de pera, poligonales, etc) y presenta un diámetro que varía desde 0.5 a 1.5 m.

Van acopladas a un motor eléctrico que las hace girar, normalmente en sentido contrario a las agujas del reloj, a una velocidad de entre 15 a 25 rpm. La velocidad de giro y la inclinación respecto a la horizontal (25 – 40, dependiendo del tamaño del lote) hace que los núcleos asciendan en el sentido de giro y caigan en cascada, lo que facilita la distribución y recubrimiento cuando se añaden las soluciones cubrientes.

El movimiento de los núcleos dentro de la paila, produce zonas de diferente velocidad, lo que dificulta la humectación homogénea de los núcleos y sus mezclas. Para evitar este problema se emplea:

- para lotes pequeños, la mano enguantada del operario
- para lotes grandes, suelen adaptarse resaltes o costillas de forma piramidal o pirámide truncada de base triangular a las paredes de la paila. Suelen ser de neopreno o teflón, consiguiéndose además del movimiento de giro un movimiento en cascada.

Al evaporar el disolvente mediante calefacción exterior del bombo o chorros de aire caliente exterior hacia el interior, se consigue la adhesión de las sustancias sólidas en la superficie del núcleo. Se precisa, por tanto, un sistema de aire caliente o frío.

En algunos modelos de paila, la entrada de aire seco y salida del aire húmedo se hacen por la boca de la paila, requiriéndose, por tanto, conductos individuales para cada uno de estos servicios. Pero en otro modelo de pailas más modernas, las paredes están perforadas de modo tal que una vez añadidas las soluciones cubrientes, el aire fluye por succión a través de todo el lecho de comprimidos, evitándose zonas de turbulencia, bolsas de aire muerto o ausencia zonal de flujo de aire. La salida de aire húmedo se realiza por medio de la succión en el múltiple de salida; de esta manera, el secado es rápido y el procedimiento se acorta.

5.3.- PAILAS CON MAYOR EFICACIA DE SECADO

Se desarrollaron varios sistemas con el fin de mejorar las características de recubrimiento y se diseñaron inicialmente para el grageado (recubrimiento con azúcar). Las modificaciones iniciales realizadas a las grageadoras convencionales para recubrimiento con azúcar fueron un intento de utilizar el equipamiento existente para el recubrimiento pelicular, y mientras que fueron un rotundo éxito en los procesos de recubrimiento con disolventes orgánicos, no presentaban ventajas, cuando se aplicaban a películas acuosas.

Entre los modelos actuales que presentan mayores ventajas tecnológicas y equipan a la mayoría de las industrias farmacéuticas se tiene:

- Recubrimiento mediante tubo sumergido (Strunck)
- Bombo Pellegrini
- Accela - cota
- Pailas perforadas de recubrimiento Glatt
- Driacoater
- Hi-coater
- Paila de recubrimiento mariposa "Butterfly"

5.4.- PARÁMETROS DEL PROCESO - PAILAS

5.4.1.- Flujo de aire del proceso

5.4.1.1.- Volumen

En todas las pailas de recubrimiento se suelen emplear altas temperaturas (80-85 °C) junto con el flujo de aire para convertir el disolvente de la suspensión de recubrimiento en vapor y secar sobre los núcleos a ser recubiertos. En general, la cantidad de vapor de agua que puede ser eliminado es directamente proporcional al volumen de aire que pasa a través de la palla y está limitada por la saturación del aire. Además, si la capacidad evaporativa máxima es el factor limitante con respecto a la velocidad de pulverización, sería una ventaja utilizar el flujo de aire lo más alto posible sin crear turbulencias o pérdidas de aire. Los fabricantes de pailas normalmente especifican el máximo flujo de aire que puede utilizarse y ser mantenido con un nivel de turbulencias aceptable. Si la máxima capacidad evaporativa es el factor limitante, la temperatura del aire de entrada debe ser lo más alta posible.

Sin embargo, la velocidad de pulverización (por pistola) está limitada frecuentemente no por la capacidad evaporativa, sino por la disminución de la calidad de la pulverización cuando aumenta la velocidad de la misma. La velocidad total de pulverización está limitada por el número de pistolas y, más concretamente, por el tamaño de la zona de pulverización. La capacidad de flujo de aire entre pallas de diferentes tamaños debería ser directamente pro-

porcional a la zona de pulverización. Empleando un flujo de aire proporcionalmente directo a la velocidad de pulverización permitirá una correlación más estrecha entre las temperaturas del proceso en pallas de diferente tamaño.

5.4.1.2.- Humedad

El aire del proceso utilizado en una paila de recubrimiento puede ser acondicionado o no. En cualquier caso, existen variaciones diarias en la humedad presente. La humedad en el aire de entrada se determina normalmente por el punto de rocío, el cual da una indicación directa de la humedad en el aire. En el caso de emplear aire acondicionado, las variaciones de humedad son menores, pero con aire no condicionado, estas variaciones son grandes y pueden causar problemas de recubrimiento. Si el aire no está acondicionado, la velocidad de pulverización debe seleccionarse de manera que si se produce la mayor condición de humedad, la película se seque a una velocidad que no de lugar a sobremojado o problemas de estabilidad con el producto. En la mayoría de los lotes que se recubren a baja humedad puede ocurrir un secado de la pulverización. La severidad de este secado está directamente relacionada con la variación de la humedad ambiental. Por lo que se ha de intentar deshumidificar el aire del proceso.

La deshumidificación además de dar lugar a un proceso de recubrimiento más consistente también da lugar a una mayor capacidad de evaporación. Esto permite al sistema evaporar más humedad a un flujo de aire y temperatura dados que si el aire tiene mayor humedad.

5.4.2.- Temperatura del proceso

Las primeras fases el proceso de recubrimiento pueden controlarse por la temperatura de entrada y de salida del producto. El control de proceso basado en la temperatura del aire de entrada es el más común. El control basado en la temperatura del aire de salida o en la del producto son menores debido al efecto de calor del lecho de núcleos. Con el control de la temperatura del aire de entrada, la temperatura de salida baja lentamente después de empezar la pulverización, debido a la evaporación. Esto no ocurre con el control de la temperatura del aire de entrada, ya que la temperatura de entrada será controlada para mantener el punto deseado. Como la humedad de las gotas de pulverización se seca tanto por convección (debido al aire del proceso) como por conducción (debido a la temperatura del producto), todas estas temperaturas son igualmente importantes. La temperatura del aire de salida depende de varios factores:

- **Características de la solución de recubrimiento (viscosidad):** Las temperaturas del producto y de salida deben prevenir defectos de recubrimiento por sobremojado. Si el polímero formador de película es termoplástico, el

producto debe llevarse por debajo de la temperatura a la cual el polímero empieza a ablandarse para prevenir el pegado entre los núcleos.

- **Límite de temperatura del producto:** Si un producto exhibe inestabilidad a altas temperaturas, debe calentarse por debajo de estos límites. Esto es especialmente crítico durante el precalentamiento de los núcleos, ya que no se produce evaporación. El producto no se calentará uniformemente si la paila no está continuamente en rotación. La temperatura de producto empezará a subir inmediatamente después de parar la pulverización debido a la pérdida del efecto de enfriamiento de la evaporación. Por ello, puede ser necesario empezar un ciclo de enfriamiento después del ciclo de pulverización.

  La temperatura de entrada requerida para conseguir la temperatura de salida deseada podría estar influenciada por la velocidad de pulverización, el porcentaje de sólidos en la suspensión de recubrimiento, la pérdida de calor a través de la paila y las características del aire de secado.

5.4.3.- Velocidad de la paila

Para optimizar la calidad del recubrimiento, los núcleos deben mezclarse de manera que cada uno tenga la misma probabilidad de estar en la zona de pulverización el mismo tiempo. Es esencial que el producto se mezcle de manera uniforme.

Si el movimiento del producto no es uniforme, la primera acción es evaluar el flujo de producto a diferentes velocidades de paila. La velocidad seleccionada debería ser la menor que produce un rápido y continuo flujo de producto a través de la zona de pulverización. Esto permitirá una aplicación uniforme del recubrimiento. Todo ello dependiendo también del tamaño del lote.

Para ver el movimiento de los núcleos en la paila se pueden utilizar núcleos de diferentes colores y tomar muestras en diferentes puntos. Un método más sofisticado es el empleo de núcleos marcados radioactivamente y un contador en la zona de pulverización que recoja el número de pasos por la zona de pulverización por unidad de tiempo.

5.4.4.- Aplicación de la pulverización

5.4.4.1.- Velocidad de la pulverización

La selección de la velocidad de pulverización más adecuada depende de consideraciones termodinámicas. La velocidad de pulverización (por pistola) también depende de la capacidad de las pistolas para producir una distribución de gota uniforme. Se ha demostrado que la distribución del tamaño de gota aumenta si aumenta la velocidad de pulverización. Otros factores que deben considerarse cuando se determina la velocidad de pulverización son:

5.4.4.2.- Viscosidad de la suspensión

Cuando aumenta la viscosidad, la capacidad de la pistola para producir una aceptable distribución del tamaño de gota disminuye. La viscosidad limita la velocidad máxima de pulverización que puede producir una calidad aceptable de película.

5.4.4.3.- Ángulo de pulverización

Si el ángulo de la zona de pulverización está escogido adecuadamente, entonces la zona de pulverización será esencialmente la misma que el espacio de la pistola de pulverización. El espacio típico entre pistolas es de 12.7 – 20.32 cm. Si el espacio es mayor de 20.32 cm., la uniformidad de la pulverización a través de la zona empieza a deteriorarse. Los espacios menores a 12.7 cm. no son eficaces y resultan más caros por la adición de más pistolas de pulverización y bombas.

5.4.4.4.- Movimiento del producto

La mejor uniformidad de flujo de producto a través de la zona de pulverización implica la mayor velocidad de pulverización que puede conseguirse y tener un nivel aceptable de uniformidad de recubrimiento. El movimiento del producto, a menudo, está dictado por la velocidad de la paila, diseño de los bafles y forma y tamaño de lote y de los núcleos.

5.4.5.- Distribución del tamaño de la partícula

Uno de los aspectos más críticos del recubrimiento es la manera en la cual la suspensión se aplica sobre los núcleos. Las gotas pueden tener cualquier tamaño si la distribución del mismo es suficientemente estrecha. Si el sistema opera de manera que seca las gotas pequeñas adecuadamente, entonces las gotas grandes estarán todavía mojadas y puede producirse punteado o aparición de núcleos unidos. Por otro lado, si el sistema funciona de manera que seca las gotas grandes adecuadamente, las gotas pequeñas se secarán rápidamente y no se pulverizarán en el núcleo, lo que puede causar la aparición de piel de naranja y una apariencia rugosa. Muchas pistolas de pulverización empleadas tienen un intervalo limitado sobre el cual la pulverización puede variar y todavía mantener una distribución de tamaño uniforme. Idealmente se deberían utilizar pistolas de pulverización que produjeran una distribución de tamaños estrecha. Esta distribución puede variar con cambios en la viscosidad de la suspensión, con la velocidad de pulverización o con un cambio en el tipo de sólidos utilizados. Un método simple para examinar la distribución es pasar una hoja de papel a través de la zona de pulverización y analizar objetivamente el tamaño de gota.

Un tamaño típico sería entre un intervalo de 5 – 250 µm. En general si el tamaño de gota varía de 30 – 1.600 µm es difícil optimizar la calidad el recubrimiento.

5.4.6.- Zona de recubrimiento

Como se ha mencionado anteriormente, la mayor zona de pulverización por pistola es la máxima velocidad de pulverización que puede utilizarse por pistola. De manera inversa, si el espacio de pistola o la zona de pulverización se reduce, entonces la velocidad de pulverización debe reducirse proporcionalmente. Aplicando más pulverización por unidad de área de lecho de núcleos a un cierto punto, cambiará la apariencia del recubrimiento. Si la velocidad de pulverización aumenta por encima de este máximo, puede producirse sobremojado o secado de la pulverización, dependiendo de si el proceso es de secado o de mojado.

Un logro reciente en recubrimiento es conseguir mayor producción empleando pailas elongadas. La elongación de la paila no sólo aumenta su capacidad sino, más importante, la zona de pulverización. Esto permite emplear más pistolas de pulverización y aumentar la velocidad de pulverización global.

5.5.- LECHO FLUIDO

5.5.1.- Fundamento

El fundamento siempre es el mismo: pasar aire a través de sólidos divididos, en régimen de flujo y velocidad adecuada.

Se realiza en un cilindro metálico, generalmente el aire se insufla desde abajo, los núcleos inertes, gránulos o comprimidos ascienden hasta cierta altura, de sección más amplia, lo que proporciona una caída de presión y caen por gravedad para reiniciar el ascenso.

Los sistemas de pulverización de las soluciones de recubrimiento pueden adaptarse para entrar en cualquier punto del cilindro.

Existen, a la entrada y salida del aire, termopares que informan de las condiciones de trabajo:

- Temperatura del entrada del aire
- Temperatura del producto
- Temperatura del aire de salida
- Humedad relativa del aire de entrada
- Humedad relativa del aire de salida

Asimismo, los equipos llevan un PLC que controla todo el proceso. En la pantalla se pueden observar los valores de temperatura y humedad citados, amén del caudal de aire, caudal de pulverización y presión de pulverización.

Con estos valores delante, se puede ir regulando el proceso y por ello, si la temperatura del aire de salida es alta, puede darse poca evaporación en la cámara, por lo que habría escasa solución de recubrimiento.

- Al contrario, si la temperatura de aire de salida es baja, habrá mucha evaporación en la cámara y tendríamos exceso de solución de recubrimiento y peligro de apelmazamiento de los núcleos. **Cabe aclarar que el punto crítico más importante es controlar y comparar la humedad relativa del aire de entrada con la humedad relativa del aire de salida,** de tal manera que si aumenta la humedad relativa de salida, tenemos el peligro de apelmazamiento de los núcleos. Para evitarlo, tenemos dos acciones casi simultáneas, aumentar el caudal del aire y aumentar la temperatura del producto, con lo que disminuirá la humedad relativa del aire de salida y el peligro de apelmazamiento

Cuando se trabaja con soluciones orgánicas, llevará incorporado un sistema de recuperación de disolventes y las salas y maquinaria han de estar diseñadas a prueba de explosiones.

El principal inconveniente es la abrasión que sufren los núcleos, por lo que se requieren de mayor dureza y menor friabilidad que en los recubrimientos con otros dispositivos comentados anteriormente.

Según la posición del sistema de pulverización se distinguen 3 tipos:

- Top-spray (en la parte superior)
- Tangential spray (en la parte intermedia)
- Bottom spray (en la parte inferior)

En el tema 1 de este libro se describen los principales aparatos, así como en los temas generales de diseño y cualificación, donde se detallan los principales aparatos y marcas comerciales que se utilizan en el proceso de fabricación de formas farmacéuticas recubiertas.

6.- ENSAYOS DE CONTROL DE FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS

Se han de distinguir dos tipos:

Control de proceso
Control de producto terminado

Control de proceso

Los parámetros que se ensayan son:

PH de la dispersión a nebulizar
Humedad de las distintas fases
Friabilidad de cada una de las fases
Características organolépticas
Perfil de disolución (sólo en la fase de validación)

Control de producto terminado

Friabilidad
pH
Humedad
Contenido: riqueza por dosis
% de impurezas de degradación
Perfil de disolución

Para ello, se ha de preparar un PNT con la descripción de cada uno de los ensayos. Si están descritos en Farmacopea, se ha de recordar que se consideran validados y sólo se ha de realizar una verificación.

Para más detalles de control el lector ha de ir al tema 19 de este libro: "Control de calidad de formas farmacéuticas recubiertas"

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Bauer, K. *et al.* "Überzogene Arznei-Formen" Wissenschaftliche Verlagsgesellsschaft mbH Stutgart. Germany 1988.
- Lehman. K. " Practical Course in Lacquer Coating Röhm Pharma. GmbH Weiterstadt.Germany 1988.
- Aulton, M.E. Pharmaceutics .The Science of dosage form design, 669-678. Churchill-Livingstone. Ed. Edinburgh. England 1988.
- Ticó Grau. J.R. en Tratado de Farmacia Gálenica, 543-565. Ed. Alción. Madrid. España. 1993.
- Bueb, W.. Warnke, G., Bauer. K. Métodos de recubrimiento de tabletas para lotes muy pequeños. Ind. Farm. Nov-Dic 1994. Ed. Alción. Madrid. España. 1994.
- J. W. McGinity. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. 2ª Ed. Marcel Dekker. New York. USA (1997).
- Specht F., Saugestad M., Waaler T.. Müller, B. The Application os Shellac as an acidic polymer for enteric coating. Pharm. Techn. Europe 10 (9) 1998.
- Obara. S. *et al.* Dry Coating. An innovative enteric coating method using a cellulose derivative. Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 51-59 (1999).
- Lehman, K. Practical Course in Film Coating of Pharmaceutical Dosage Forms with Eudragit. Rohm GmbH. Pharma polymers, Darmstadt, Germany. 1999.
- Bruneman J., Nishiyama Y., Kokubop. H. A plasticizer separation System for aqueous enteric coating using a concentric Dual-feed spray nozzle . Pharm. Tech. Europe September 2002.

B.- DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS

TEMA 3.- EQUIPOS DE PAN COATING. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO. FUNCIONAMIENTO

Beaus Romero, Rafael & Castejón Quílez, Mariano

1.- Introducción 96
2.- Equipos de Pan Coating Manesty: descripción, características y estudio del diseño 96
2.1.- Características de los equipos de recubrimiento Manesty Premier® 96
2.1.1.- Características del equipo 96
2.1.2.- Sistema de tratamiento del aire 99
2.1.3.- Sistema de pulverización 100
2.1.4.- Sistema de control 101
2.1.5.- Sistema de carga y descarga 102
2.1.6.- Sistema de limpieza 104
2.1.7.- Características técnicas/Modelos Premier™ 105
2.2.- Características de los equipos de recubrimiento Manesty XL® COTA 105
2.2.1.- Características del equipo 105
2.2.2.- Otras características 106
2.2.3.- Características técnicas/Modelos XLCOTA™ 108
2.3.- Características de los equipos de recubrimiento Manesty XL® LAB COATER 109
2.3.1.- Características del equipo 109
3.- Equipos de Pan Coating Glatt. Descripción, características y estudio del diseño 109
3.1.- Características de los equipos de recubrimiento GLATT® GC MASTER® 109
3.1.1.- Características del equipo 109
3.1.2.- Sistema de tratamiento de aire 111
3.1.3.- Sistema de pulverización 111
3.1.4.- Sistema de control 114
3.1.5.- Sistema de carga y descarga 115
3.1.6.- Sistema de limpieza 117
3.2.- Características de los equipos de recubrimiento GLATT® GC SMART® 119
3.2.1.- Características del equipo 119
3.2.2.- Sistema de pulverización 119
3.2.3.- Sistema de control 120
3.2.4.- Sistema de carga y descarga 121
3.2.5.- Sistema de limpieza 121
3.3.- Características de los equipos de recubrimiento GLATT® GMPC® (MULTI-PAN-COATER) 121
3.3.1.- Características del equipo 121
3.3.2.- Sistema de control 123
4.- Equipos de PAN COATING IMA. Descripción, características y estudio del diseño 123
4.1.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® PERFIMA® 123
4.1.1.- Características del equipo 123
4.1.2.- Sistema de pulverización 124
4.1.3.- Sistema de limpieza 125
4.2.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® GS HT-HE-P/RA-HP® 125
4.2.1.- Características del equipo 125
4.2.2.- Sistema de carga y descarga 127
4.2.3.- Sistema de limpieza 127

4.3.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® GS EVOLUTION® 129
4.3.1.- Características del equipo 129
4.3.2.- Sistema de carga y descarga 129
4.3.3.- Sistema de limpieza 130
4.4.- Características de los equipos de recubrimiento IMA® GS LABORATORY EQUIPMENT® 131
4.4.1.- Características del equipo 131
5.- Bibliografía 132

1.- INTRODUCCIÓN

El recubrimiento en Pan coating se usa principalmente para enmascarar el mal sabor, o bien para aplicar películas o filmes protectores a los productos. Usando equipos de Pan coating pueden ser recubiertos productos con forma de partículas grandes que no pueden recubrirse en lecho fluido como por ejemplo comprimidos, cápsulas o pellets grandes.

De una forma muy simplificada, el proceso consiste en que en el interior del equipo, un bombo -que puede ser perforado o no- que contiene el producto gira continuamente y mediante unas pistolas o boquillas se le pulveriza una solución o suspensión a los núcleos del producto a recubrir. Al ajustar las condiciones del sistema de tratamiento de aire, el líquido pulverizado se evapora y los sólidos se adhieren en forma de película sobre la superficie de los núcleos a recubrir.

En este capítulo trataremos con detalle la descripción de los equipos de recubrimiento de tres de los fabricantes más importantes que existen en el mercado. De esta forma podremos tener una visión general de las líneas y características principales de estos equipos.

2.- EQUIPOS DE PAN COATING MANESTY: DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO

2.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO MANESTY PREMIER®

2.1.1.- Características del equipo

Estos equipos son bombos perforados de diferente volumen o capacidad según el modelo que permiten la fabricación de tamaños de lote que van de media a gran escala. El bombo está construido en acero inoxidable, las partes en contacto con producto son de acero inoxidable 316 con grado de pulido Ra 0.5 y las palas o "baffles" deflectores son de acero inoxidable 316, pulido Ra 0.2.

Figura 3.1. Equipo Manesty PREMIER® (Cortesía de Manesty).

En el interior, el bombo perforado le da una alta efectividad al secado, sin necesidad de someter al producto a temperaturas que puedan producir un estrés térmico y permitiendo un proceso de secado más eficiente.

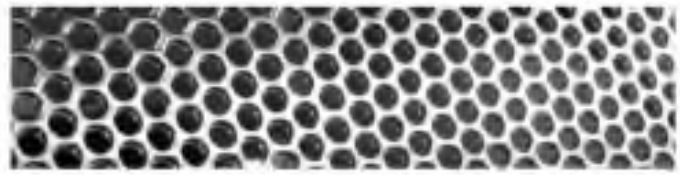


Figura 3.2. Detalle del interior del bombo perforado (Cortesía de Manesty).

Existen varias posibilidades de diseño del interior del equipo con diferentes formas de palas o "baffles" deflectores en función de las necesidades o aplicaciones del proceso (tamaño de lote o características del producto).

Los diferentes tipos de diseño de palas permiten conseguir el movimiento controlado del producto en el interior del bombo y, por consiguiente, que la mezcla y la distribución de la solución de recubrimiento sea más eficaz, permitiendo tiempos de mezcla en concreto de entre 40-50 minutos y logrando reducir la variabilidad del proceso de recubrimiento.

El resto del equipo es de acero inoxidable 304.

El acceso al bombo se realiza tanto por la parte delantera como trasera del mismo, facilitando así la limpieza interior del equipo.

Tipo de pala			
Eficiencia de mezcla	Alta	Alta	La más alta
Aplicaciones	Productos altamente friables	Productos friables	Productos con friabilidad < 1%
	Tamaños reducidos de lote	Productos con características de flujo difícil	
	Elevado aumento de peso		
	Recubrimiento con azúcar		

Figura 3.6. Detalle del interior del bombo (Cortesía de Manesty).

La máquina está completamente carenada en acero inoxidable y quedan todos los elementos de control y conducciones internas de producto dentro de la propia máquina.

La velocidad de rotación del bombo está controlada por variador de frecuencia con un margen de trabajo comprendido entre 2 y 10 rpm. La potencia del motor del bombo es de 5.5 Kw. El bombo puede ser alimentado mientras se encuentra funcionando a 2 rpm.

2.1.2.- Sistema de tratamiento del aire

2.1.2.1.- Grupo de tratamiento del aire de entrada

Los sistemas de tratamiento de aire que suministra Manesty dependerán de las necesidades de cada cliente, según su proceso. La máquina de recubrimiento cuenta con un grupo de tratamiento de aire a fin de controlar la temperatura, la humedad y el caudal de aire dentro de los límites de trabajo marcados en la receta de recubrimiento.

El aire de entrada se filtra mediante una batería de filtros (por ejemplo de tipo G4, F8 y H13), situando este último a la salida de la unidad de tratamiento de aire. A partir del filtro terminal, la superficie interna de los conductos es de acero inoxidable 304.

Un ejemplo de grupo de tratamiento puede estar formado por:

- un ventilador capaz de trabajar de 3.000 a 7.000 m^3/h (medidas tomadas a 20 °C y 1.013 m bar).
- El equipo puede trabajar hasta un máximo de 85 °C mediante batería de calor controlada por Vapor.
- El control de humedad se realiza mediante batería de post enfriamiento con agua a 6 °C.

El grupo de tratamiento de aire de entrada cuenta con un sistema de by-pass del bombo que permite mantener constantes las condiciones de temperatura y humedad en aire de entrada sin que el aire sea enviado al interior del bombo. Esto permite mantener las condiciones de temperatura del aire de entrada dentro de los parámetros establecidos durante interrupciones en el proceso, dado que no es necesaria la parada del sistema de ventilación.

El grupo de tratamiento de aire de entrada está ubicado en la planta técnica.

2.1.2.2.- Grupo de tratamiento del aire de salida

También son grupos adaptables a las necesidades. El circuito de aspiración de aire está formado por un ventilador y un grupo captador de polvo, ubicados en el área técnica. La salida de aire de la máquina de recubrir se realiza por la parte superior del bombo, conectándose al sistema de aspiración.

La expulsión al exterior de equipo se puede efectuar a través de un filtro absoluto (por ejemplo del tipo H12). Dispone de un sistema de evacuación para evitar sobrepresiones en los filtros.

El sistema puede disponer de un by-pass del captador de polvo a fin de evitar la humectación de los filtros de este equipo sólo durante la fase de CIP ("Clean in place"). El sistema de captación de polvo se limpia mediante agitación mecánica. La recogida de polvo se realiza sobre contenedores dispuestos para tal fin.

2.1.3.- Sistema de pulverización

Sistema de recubrimiento de película acuosa formado por 5 pistolas del mismo fabricante Manesty con boquilla de 1.2 mm. Todas las partes en contacto con el producto están construidas en acero inoxidable 316L Ra 0.2 con juntas de silicona. Los conductos son de teflón/silicona.

La impulsión de la solución acuosa se realiza mediante una bomba peristáltica situada en la consola (consola de trabajo independiente del equipo principal). La conexión entre ésta y el bombo se realiza mediante conexiones rápidas tipo tri-clam.

Las bombas peristálticas están gobernadas directamente desde el sistema de control mediante variador de frecuencia, permitiendo una dosificación teórica entre 250 y 1.500 mL/min. El caudal de pulverización se controla mediante caudalímetro (para soluciones con conductividad mayor de 5 µsiemens/cm).

El sistema de pulverización controla cada una de las diferentes boquillas permitiendo conocer la posible obturación de las mismas.

Figura 3.7. Esquema detalle del interior de una boquilla o pistola de pulverización (Cortesía de Manesty).

Figura 3.8. Detalle de boquilla o pistola de pulverización Opti Coat spray gun (Cortesía de Manesty).

Las boquillas o pistolas han sido diseñadas mediante software de simulación para conseguir un tamaño de gota que permita una atomización y un patrón de pulverización idóneo (con efecto antigoteo "antibearding").

Figura 3.9. Detalle de boquillas o pistolas de pulverización (Cortesía de Manesty).

2.1.4.- Sistema de control

El sistema de control de la máquina está gobernado por el sistema M-Tec Level 5® de la firma Manesty. Este sistema facilita el control automático del proceso (carga, descarga, calentamiento, pulverización, secado, enfriado y CIP). Es común para todo el rango de equipos (desde escala piloto a industrial).

El control de la máquina de recubrimiento y de los equipos auxiliares, unidades de tratamiento de aire de entrada y de salida, se realiza mediante un PLC. La interfase hombre-máquina se realiza mediante un ordenador industrial (pc).

Figura 3.10. Sistema M-Tec Level 5®(Cortesía de Manesty).

La generación y almacenamiento de los datos del sistema de control cumplen con los requerimientos de cGAMP y de registros electrónicos de la FDA 21 CFR parte 11 y Anexo 11 GMP Eur.

Las características generales del sistema de control son:

- Sistema completamente automático con control y visualización de todos los parámetros significativos del proceso de recubrimiento.
- Gestión de recetas de pulverización con versiones, para trabajar sólo con la última.
- Gestión de recetas de limpieza con versiones, para trabajar sólo con la última.
- Gestión de usuarios controlando el acceso a los parámetros críticos del sistema.
- Registro de las variables del proceso.
- Sistema de gestión de alarmas de valores fuera de especificaciones de los parámetros críticos del proceso (como mínimo).

En general los parámetros y variables más significativos que se deben controlar, monitorizar y provocar alarmas son:

- Aire de entrada: temperatura, humedad, caudal y estado del ventilador de impulsión.
- Sistema de aspiración: temperatura del aire y estado del motor.
- Bombo: velocidad de rotación, depresión en el interior y estado del motor.
- Pulverización: caudal, volumen y presión de atomización.

Según las necesidades de cada cliente, el sistema puede estar dotado de un segundo pc de oficina o pc de gestión, que permite la activación y edición de recetas, así como para la obtención de impresiones desde un puesto remoto. Desde este segundo pc no es posible la actuación directa sobre el equipo.

La conexión entre ambos pcs se realiza mediante red conectada a la red informática del cliente, permitiendo guardar en red los registros electrónicos y las copias de seguridad.

Si se dispone de una impresora se pueden imprimir los registros de lote o "batch records" generados por el sistema.

2.1.5.- Sistema de carga y descarga

La carga de producto al equipo se puede realizar por la parte trasera mediante columna elevadora o por gravedad, descargando directamente desde el bidón o bin al interior del bombo o frontalmente; si el sistema es con válvula automática de carga, la carga puede realizarse remotamente.

Figura 3.11. Esquema de los sistemas de carga y descarga (Cortesía de Manesty).

Figura 3.12. Detalle de sistema de Decelerator System Manesty (Cortesía de Manesty).

La descarga del bombo se puede realizar directamente sobre barril mediante un útil (rampa de descarga) suministrado por el proveedor que permite asegurar el vaciado total del bombo. La rampa de descarga está construida en acero inoxidable 316L y dispone de un sistema de anclaje rápido para facilitar las operaciones de descarga.

Figura 3.13. Detalle del sistema de anclaje rápido (Cortesía de Manesty).

2.1.6.- Sistema de limpieza

El bombo de recubrimiento PREMIER™ cuenta con un sistema de limpieza CIP automático que permite asegurar la limpieza del interior de la máquina.

La limpieza se realiza mediante un conjunto de cabezales rotativos situados en el interior del bombo que aseguran la eficacia en la limpieza. El agua de limpieza es impulsada por una bomba de alta presión. La evacuación del agua del bombo se efectúa a través de una válvula sanitaria de descarga de líquido directamente a sumidero.

El sistema CIP está gobernado por el sistema de control general del equipo, permitiendo la edición de recetas de limpieza personalizadas basadas en secuencias de lavado, enjuague y descarga de líquido.

El sistema permite un aclarado final con agua purificada, para que no pueda quedar agua estancada o retenida después de cada secuencia de CIP.

La limpieza de las pistolas tanto interna como externa y la limpieza del circuito de pulverización se realiza fuera del bombo de recubrimiento (limpieza manual).

Los ciclos de limpieza son configurables, permitiendo trabajar con diferentes tipos de agua, como agua de red, tanto fría como caliente, y agua purificada. El sistema además permite la dosificación de detergente mediante bomba dosificadora.

En general, para cualquier equipo que se conecte a la red de agua purificada será conveniente la existencia de una válvula anti-retorno que impida el flujo inverso de agua hacia el bucle de agua purificada.

2.1.7.- Características técnicas/Modelos Premier™

Premier™200 – De 50 a 225 litros / 40 a 180 kg
Premier™ 500 – De 140 a 600 litros / 112 a 480 kg
Premier™900 – De 400 a 900 litros / 320 a 720 kg (Densidad 0.8)

P200	
Peso	2 000 kg
Dimensiones (Alto x ancho x prof.)	1 810 x 1 945 x 2 435
N de pistolas	3 - 4
L Capacidad del bombo estándar (alternativos)	170 (125. 225)
Volumen de trabajo	125 L - 170 L - 225 L
Consumo aire comprimido del equipo @5 bar con CIP (l/s)	40
Volumen Aire – Rango trabajo (m^3/hr)	1 800 - 3.200
Rango Temperatura batería de calor (°C)	10 - 85
Consumo de vapor batería de calor (kg/hr @ 3 bar)	160

P500	
Peso	3 880 kg
Dimensiones (Alto x ancho x prof.)	2 140 x 2 240 x 2.825
N de pistolas	5 - 6
L Capacidad del bombo estándar (alternativos)	450 (330. 550. 600)
Volumen de trabajo	300 L - 450 L - 550 L - 600 L
Consumo aire comprimido del equipo @5 bar con CIP (l/s)	40
Volumen Aire – Rango trabajo (m^3/hr)	2 980 - 6.990
Rango Temperatura batería de calor (°C)	10 - 85
Consumo de vapor batería de calor (kg/hr @ 3 bar)	290

P900	
Peso	4 348 kg
Dimensiones (Alto x ancho x prof.)	2 140 x 2 636 x 2.700
N de pistolas	6
L Capacidad del bombo estándar (alternativos)	900 (800)
Volumen de trabajo	800 L - 900 L
Consumo aire comprimido del equipo @5 bar con CIP (l/s)	40
Volumen Aire – Rango trabajo (m^3/hr)	8 000 - 11.000
Rango Temperatura batería de calor (°C)	10 - 85
Consumo de vapor batería de calor (kg/hr @ 3 bar)	500

2.2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO MANESTY XL® COTA

2.2.1.- Características del equipo

Similares a los equipos anteriores, estos equipos son bombos perforados de diferente volumen o capacidad según el modelo que van de media a gran escala de tamaño de lote. El bombo está construido en acero inoxidable, las partes en contacto con producto son de acero inoxidable 316 y las palas o "bafles" deflectores son de acero inoxidable intercambiables. Esta gama de equipos permite una personalización mayor (pueden disponer de acabados más simples

y el mayor o menor grado de automatización depende de las necesidades del cliente.

Figura 3.14. Equipo Manesty XLCOTA® (Cortesía de Manesty).

XLCOTA™150 – De 70 a 230 litros / 55 a 185 kg
XLCOTA ™ 350 – De 120 a 550 litros / 95 a 440 kg
XLCOTA ™750 – De 400 a 850 litros / 320 a 680 kg (Densidad 0.8)
XLCOTA ™350 y 750 disponen de la opción de bombos segmentados, que permiten el recubrimiento de pellets.

2.2.2.- Otras características

La forma de palas, pistolas, sistema de control, sistemas de tratamiento de aire o de carga, etc. son los mismos que los vistos en los apartados de equipos Premier® y son configurables según las necesidades de cada cliente.

1 Unidad de extracción de aire filtrado
2 Conducción de extracción de aire
3 Conducto de Aire Entrada
4 Unidad de tratamiento de aire de proceso
5 Unidad de Supervisor
6 Interfaz con operador
7 Recubridora
8 Bomba peristáltica

Figura 3.15. Esquema de instalación.

Figura 3.16. Interfaz con operador, pantalla táctil.

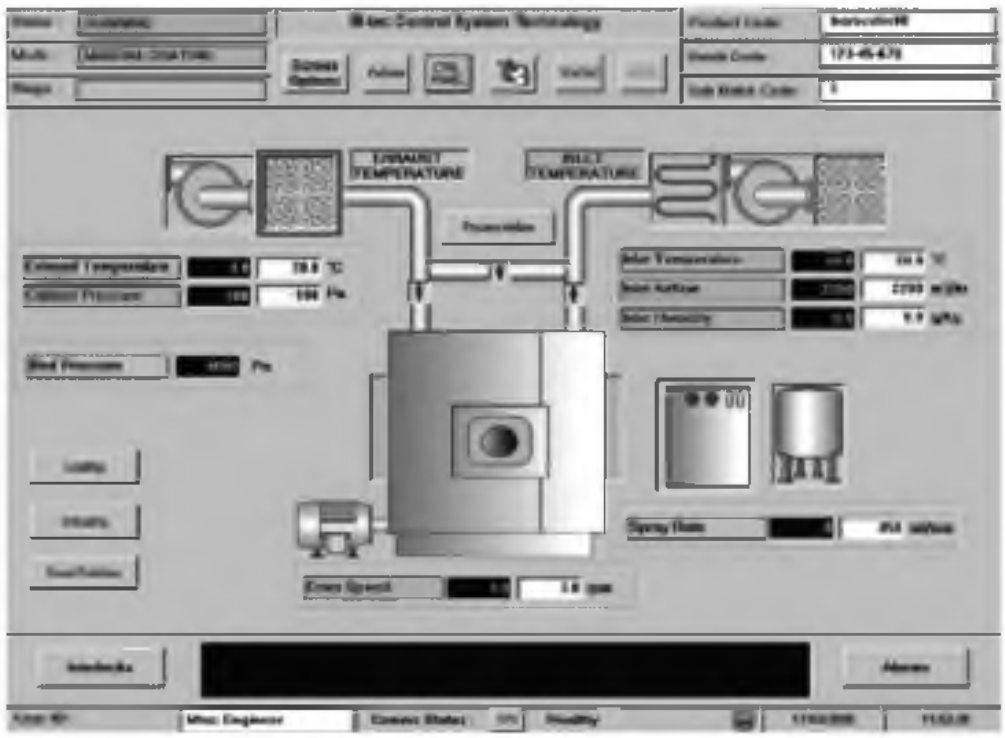


Figura 3.17. Detalle del sistema de control M-tec™ de Manesty.

2.2.3.- Características técnicas/Modelos XLCOTA™

XLCOTA™150	
Peso	1 590 kg
Dimensiones (Alto x ancho x prof.)	2 065 x 1 665 x 1 475
N de pistolas	3 - 4
L Capacidad del bombo estándar (alternativos)	170 (230)
Volumen de trabajo	170 L
Consumo aire comprimido del equipo @5 bar)	7 9
Volumen Aire – Rango trabajo (m³/hr)	1 500 - 2.500
Rango Temperatura batería de calor (°C)	10 - 85
Consumo de vapor batería de calor (kg/hr @ 3 bar)	117

XLCOTA™ 350	
Peso	2 600 kg
Dimensiones (Alto x ancho x prof.)	2 400 x 2 050 x 1.630
N de pistolas	5 - 6
L Capacidad del bombo estándar (alternativos)	500 (310. 450)
Volumen de trabajo	450 L
Consumo aire comprimido del equipo @5 bar)	13
Volumen Aire – Rango trabajo (m³/hr)	2 500 -6.500
Rango Temperatura batería de calor (°C)	10 - 85
Consumo de vapor batería de calor (kg/hr @ 3 bar)	343

XLCOTA™750	
Peso	3.438 kg
Dimensiones (Alto x ancho x prof.)	2.400 x 2.050 x 2.414
Nº de pistolas	8
L Capacidad del bombo estándar (alternativos)	800 (750)
Volumen de trabajo	800 L
Consumo aire comprimido del equipo @5 bar)	21
Volumen Aire – Rango trabajo (m³/hr)	5.000 -12.000
Rango Temperatura batería de calor (°C)	10 - 85
Consumo de vapor batería de calor (kg/hr @ 3 bar)	550

2.3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO MANESTY XL® LAB COATER

2.3.1.- Características del equipo

Estos equipos son bombos de diferente volumen o capacidad según el modelo, con tamaños de lote que van de pequeña escala a escala piloto. Disponen de palas intercambiables. Permiten el escalado rápido a mayores tamaños de lote a cualquiera de los equipos vistos anteriormente.

XL™LAB 01 – De 0.5 a 24 litros / 400g a 19 kg
XL™LAB 02 – De 8.0 a 75 litros / 6.5 a 60 kg

3.- EQUIPOS DE PAN COATING GLATT. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO

3.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO GLATT® GC MASTER®

3.1.1.- Características del equipo

La línea de equipos GLATT™ GC MASTER® está diseñada para la fabricación de productos recubiertos con soluciones acuosas o con disolventes orgánicos. Como opción, permiten también el recubrimiento con jarabes o soluciones azucaradas. Pueden recubrir comprimidos, cápsulas y pellets.

Figura 3.18. Equipo de recubrimiento Glatt Coater GC MASTER® (cortesía de Glatt).

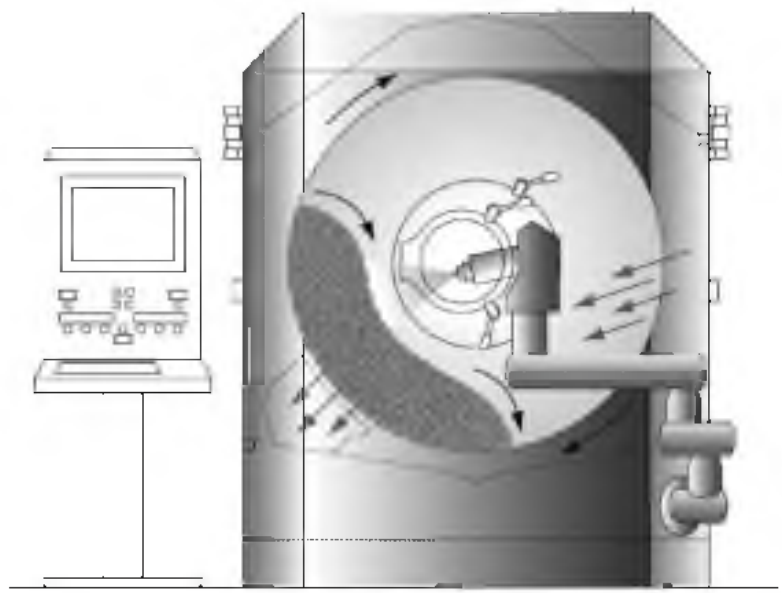


Figura 3.19. Esquema funcional (cortesía de Glatt).

En el interior, el bombo perforado y las palas de diferentes formas, tipos y tamaños (en función del tamaño de lote y de las características de los diferentes productos) permiten el desarrollo del proceso de recubrimiento y su posterior limpieza de forma eficaz.

3.1.2.- Sistema de tratamiento de aire

El diseño del equipo de tratamiento de aire de entrada, en la versión básica, consiste en un sistema de prefiltración, calentamiento mediante intercambiador de calor, y dispone de un filtro fino al final, pero también se pueden adaptar a otros requerimientos adicionales, con componentes modulares tales como deshumidificadores, filtros HEPA...

Para reducir el polvo expulsado en el aire, existe la posibilidad de conectar a un sistema de extracción con mecanismo de desempolvado automático y dotado de filtración de alta eficacia HEPA.

3.1.3.- Sistema de pulverización

Las boquillas o pistolas de recubrimiento tienen un diseño exclusivo, permitiendo su rápido montaje. Son aplicables a recubrimientos acuosos u orgánicos. También disponen de boquillas especiales para pulverizar jarabes o soluciones de azúcar. Su ubicación en un brazo central, suspendido de la parte superior del equipo, permite el acceso y su sustitución fácil. El sistema de pulverización puede ser diseñado para baja presión o para alta en función de los requerimientos de usuario.

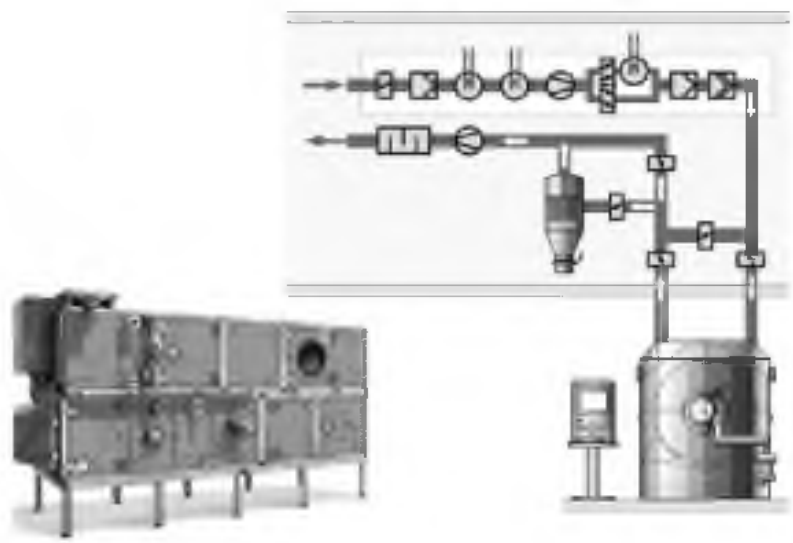


Figura 3.20. Detalles del sistema de tratamiento de aire de entrada y esquema del aire de entrada y salida (cortesía de Glatt).

Figura 3.21. Detalle de un sistema premontado de aire de salida de un GC Master® (cortesía de Glatt).

Figura 3.22. Detalle de boquilla o pistola High Performance Nozzle GCSD2 (cortesía de Glatt).

Figura 3.23. Detalles de boquillas (cortesía de Glatt).

Figura 3.24. Detalles del brazo central de las boquillas (cortesía de Glatt).

Figura 3.25. Detalle del rastrillo de distribución convencional para el recubrimiento con soluciones azucaradas (cortesía de Glatt).

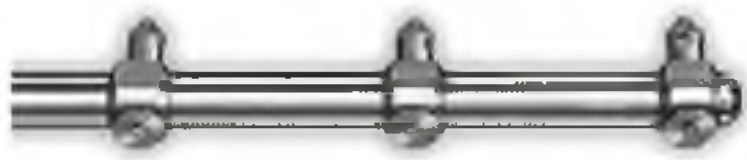


Figura 3.26. Detalle de las pistolas sin aire para el recubrimiento con soluciones azucaradas (cortesía de Glatt).

El transporte del líquido para recubrir depende del tipo de solución y aplicación, pudiendo ser bombas peristálticas, de diafragma, de pistón rotatorio, etc., según las necesidades o requerimientos del cliente.

3.1.4.- Sistema de control

El sistema de control del equipo, puede ser manual, semiautomático o totalmente automático. Por ejemplo, el "Mega View(®)" está gobernado por un PC, que registra todos los parámetros necesarios y es capaz de controlar el proceso, de forma segura, mediante recetas y generación de "batch-records". Estos sistemas permiten su integración con la red y son configurables y validables con el soporte del fabricante, siempre según los requerimientos de usuario del cliente.

Figura 3.27. Ejemplos de alternativas del sistema de control Mega View® (cortesía de Glatt).

3.1.5.- Sistema de carga y descarga

La carga de producto al equipo se puede realizar por la parte frontal del mismo mediante sistemas propios de Glatt. El flujo del producto y sus características de friabilidad o abrasión, así como otras propiedades –como su posible poder tóxico– determinarán la opción más adecuada en cada caso.

Por ejemplo, Glatt dispone de sistemas de flujo:

Flujo vertical que permite una carga en sistema totalmente cerrado
Flujo horizontal

Estos sistemas permiten tanto la carga manual como mediante sistemas elevadores.

La descarga de producto del equipo se puede realizar por la parte frontal del mismo tanto en sistema abierto manual como sistema automático cerrado mediante sistemas propios de Glatt.

Figura 3.28. Detalle de carga frontal (cortesía de Glatt).

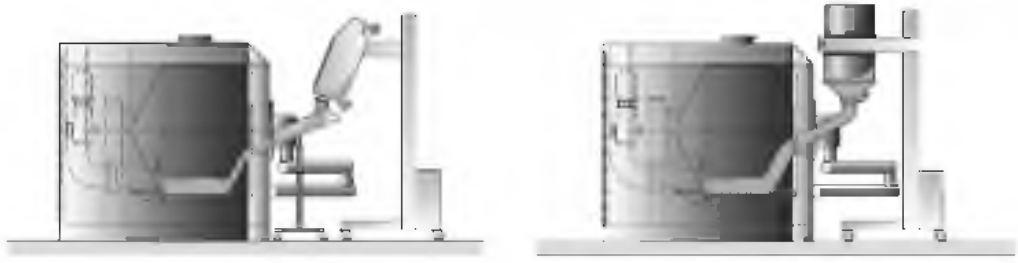


Figura 3.29. Ejemplos de sistema de carga con rampa abierto y con tubería de entrada cerrado (cortesía de Glatt).

Figura 3.30. Detalle de descarga frontal (cortesía de Glatt).

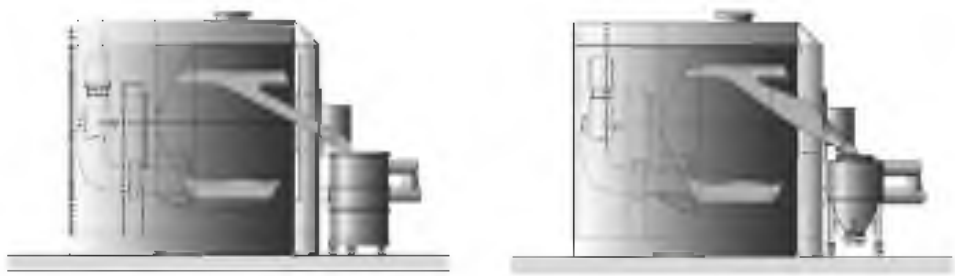


Figura 3.31. Esquemas con detalles del sistema de descarga abierto y cerrado (cortesía de Glatt).

3.1.6.- Sistema de limpieza

El diseño del equipo con interior sin costuras en las soldaduras y soportado en un único punto (bombo "cantilever") y el hecho de que, asimismo, dispone como opción de un sistema de WIP (Washing in place"), permiten una fácil, eficaz y rápida limpieza.

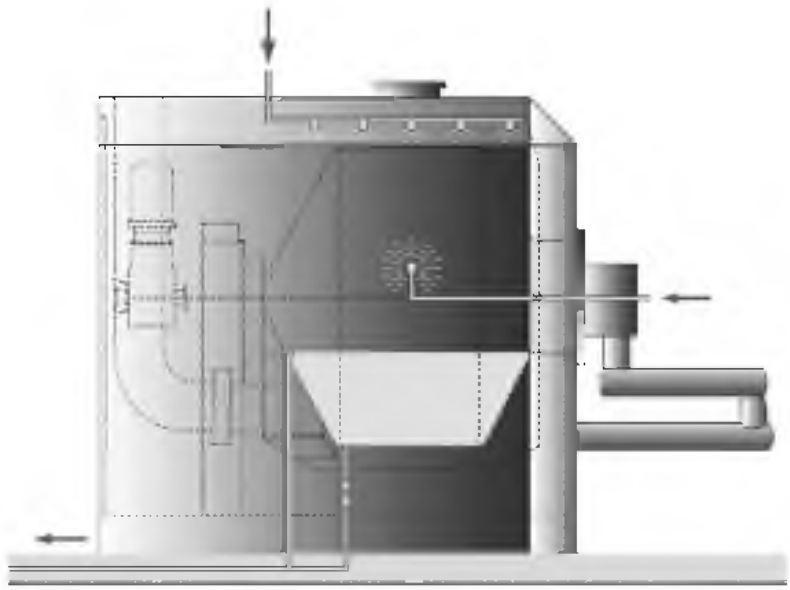


Figura 3.32. Esquema del principio funcional del sistema de limpieza automático (cortesía de Glatt).

Figura 3.33. Detalle de la bola giratoria (cortesía de Glatt).

Figura 3.34. Detalle del rack WIP del sistema de limpieza automático (cortesía de Glatt).

3.2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO GLATT® GC SMART®

3.2.1.- Características del equipo

Esta línea de equipos permite desde el recubrimiento por film coating, hasta el recubrimiento con soluciones azucaradas (opción) tanto de comprimidos como de pellets a un coste más económico que otros equipos de este fabricante. El bombo perforado está construido en acero inoxidable; las partes en contacto con el producto y las palas o "bafles" deflectores son también de acero inoxidable y aptos para el recubrimiento de tamaños de lote comprendidos desde 100 a 700 litros. Su instalación permite la opción de separar claramente la zona técnica de la zona limpia o GMP.

3.2.2.- Sistema de pulverización

Las "High performance nozzle GCSD2", pistolas de recubrimiento para estos equipos, tienen un diseño propio idéntico al de las de los equipos GLATT® GC MASTER® y, como en su caso, son aplicables a recubrimientos acuosos u orgánicos y también opcionalmente a jarabes o soluciones de azúcar. Su ubicación

en un brazo central suspendido de la parte superior del equipo también permite el acceso fácil. El sistema de pulverización puede ser diseñado para baja presión o para alta en función de los requerimientos de usuario.

Figura 3.35. Equipo de recubrimiento Glatt Coater GCSmart® (cortesía de Glatt).

3.2.3.- Sistema de control

El sistema de control del equipo, puede ser manual, semiautomático o totalmente automático. Por ejemplo, el "Ecoview®" está gobernado por un PC con pantalla táctil que registra todos los parámetros necesarios y es capaz de controlar el proceso, de forma segura, mediante recetas y generación de "batch-records".

Figura 3.36. Ecoview® (cortesía de Glatt).

3.2.4.- Sistema de carga y descarga

La carga de producto del equipo se puede realizar por la parte frontal del mismo mediante el sistema SmartScoop® propio de Glatt. Este sistema con diseño de 2 piezas permite la carga fácil.

La descarga de producto del equipo se puede realizar por la parte frontal del mismo tanto manual en sistema abierto, como sistema automático cerrado.

Figura 3.37. Sistema de descarga SmartScoop® (cortesía de Glatt).

3.2.5.- Sistema de limpieza

El diseño del equipo, con interior sin costuras en las soldaduras y soportado en un único punto (bombo cantilever), permite una fácil limpieza. Asimismo dispone como opción de un sistema de WIP ("Washing in place").

3.3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO GLATT® GMPC® (MULTI-PAN-COATER)

3.3.1.- Características del equipo

Esta línea de equipos está diseñada específicamente para la fabricación a escala de investigación y desarrollo de productos recubiertos con soluciones acuosas o con disolventes orgánicos. Como opción, permite también el recubrimiento con soluciones azucaradas. Pueden recubrir comprimidos, cápsulas y pellets.

Esta línea de equipos permite el recubrimiento de tamaños de lote comprendidos desde 2.0 a 56.0 litros (de 1 a 100 kg) mediante 3 tamaños diferentes con 11 bombos intercambiables. Abarcan por tanto rangos de tamaños de escala piloto hasta industrial, con la ventaja de que permiten fabricar 3 o 4 tamaños de lote en un único equipo.

Figuras 3.38., 3.38. bis y 3.38. bis2, Equipo GMPC® Minicoater (cortesía de Glatt).

- **Glatt GMPC I multi-pan coater,** con volumen de trabajo de:
  - 1.6 L
  - 2.0 L
  - 4.0 L
- **Glatt GMPC II multi-pan coater,** con volumen de trabajo de:
  - 2 L
  - 9 L
  - 24 L
  - 56 L
- **Glatt GMPC III multi-pan coater,** con volumen de trabajo de:
  - 24 L
  - 56 L
  - 90 L
  - 125 L

Figura 3.39. Detalle del bombo de GMPC I® (cortesía de Glatt).

3.3.2.- Sistema de control

El sistema de control de la máquina está gobernado por un PLC que registra todos los parámetros necesarios, lo que permite el escalado a equipos de planta de producción industrial.

4.- EQUIPOS DE PAN COATING IMA. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO

4.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO IMA® PERFIMA®

4.1.1.- Características del equipo

La línea de equipos IMA® PERFIMA® es apta para el recubrimiento de comprimidos por film coating y el recubrimiento con soluciones azucaradas. El bombo perforado está construido en acero inoxidable y las palas se encuentran posicionadas en el sector central del bombo. La forma circular del bombo es una característica común con los bombos no perforados de este mismo fabricante.

Estos equipos permiten fabricar una amplia gama de tamaños de lote en un mismo equipo, ya que admiten tamaños desde el 25% hasta el 100% de su capacidad, sin necesidad de cambiar de bombo.

Su instalación admite el concepto "through the wall" lo que permite la opción de separar claramente la zona técnica de la zona limpia o GMP de proceso.

Los diferentes modelos de esta línea de equipos abarcan rangos de tamaño de lote desde escala piloto hasta tamaños industriales.

DATOS TÉCNICOS EQUIPOS PERFIMA				
Modelo	**LAB***	**200**	**500**	**800**
Mín./Máx. capacidad del bombo (litros)	15 (3-15) 30 (7.5-30) 60 (15-60)	60-250	140-550	225-900
Diámetro bombo (mm)	765 (para bombo 15 l) 865 (para bombo 30 l) 985 (para bombo 60 l)	1.330	1.680	1.980
Diámetro boca bombo (mm)	468	590		720
Potencia motor (kW)	1 5	4	5.5	7.5
Caudal aire proceso (m³/h)	1100	3.500	6.000	8.000
* Bombos Intercambiables				

Figura 3.40. Equipo IMA PERFIMA® (cortesía de IMA).

4.1.2.- Sistema de pulverización

Las pistolas de recubrimiento para estos equipos tienen un diseño propio "Anti-Bearding-Cap" (ABC)® que previene su obstrucción. Su ubicación en un brazo deslizante permite el acceso y montaje fáciles.

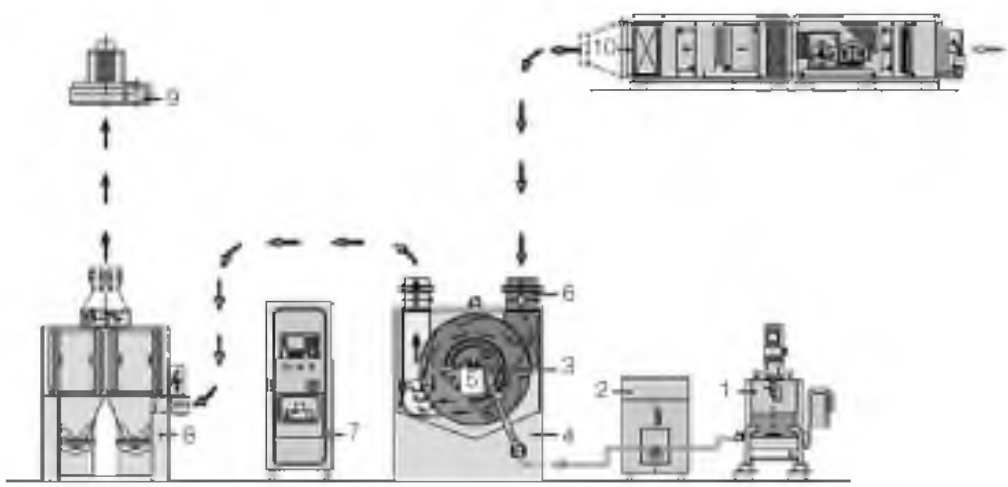


Figura 3.41. Esquema del flujo de trabajo (cortesía de IMA).

4.1.3.- Sistema de limpieza

Esta línea de equipos dispone como opción de un sistema de limpieza CIP.

4.2.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO IMA® GS HT-HE-P/RA-HP®

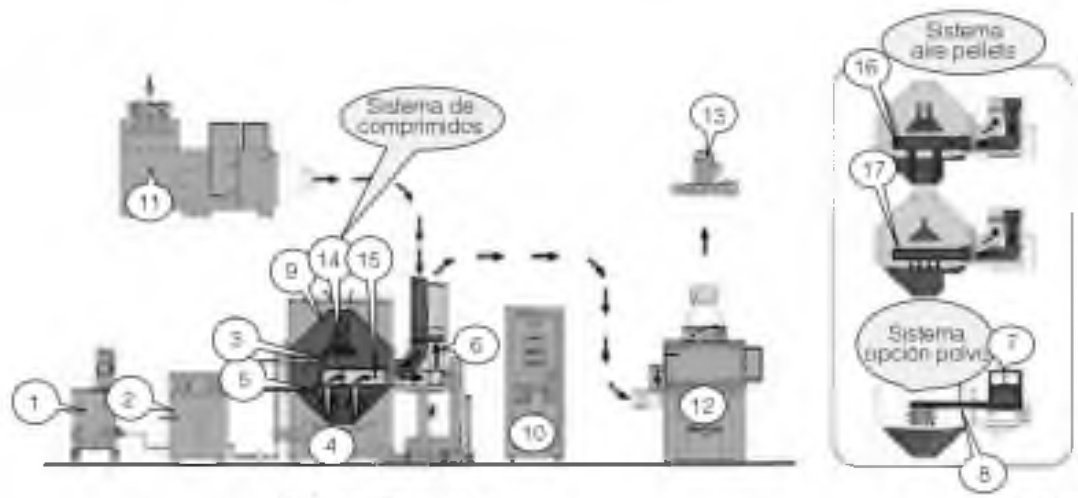
4.2.1.- Características del equipo

La línea de equipos IMA® GS HT-HE-P/RA-HP® permite el recubrimiento de comprimidos por film coating y el recubrimiento con soluciones azucaradas. El bombo, que en estos equipos no está perforado, está construido en acero inoxidable. Las palas, que pueden tener diferentes tamaños, se encuentran posicionadas en el sector central del bombo. La forma circular del bombo es una característica común con los bombos perforados de este mismo fabricante. Disponen de un sistema patentado para el secado en el que el aire de secado se dirige directamente sobre la masa del producto, lo que previene la formación de espirales o turbulencias indeseadas.

Estos equipos son aptos para el recubrimiento de comprimidos y de pellets o microgránulos. Por ejemplo, el equipo "SG P/RA" está equipado con palas que "soplan", esto es, que permiten la entrada de aire de proceso, lo que los hace ideales para la fabricación de pellets o microgránulos, mientras que los

equipos "GS HP" pueden ser equipados de forma alternativa con palas que soplan o bien con palas extractoras para realizar diferentes procesos en el mismo equipo, siempre según las necesidades o requerimientos del cliente.

Figura 3.42. Equipo IMA GS HT-HE-P/RA-HP® (cortesía de IMA).



1) Tanque de almacenamiento de producto
2) Unidad de dosificación
3) Brazo deslizante de soporte de pistolas
4) Pan coating bombo
5) Control T° producto
6) Unidad de entrada/salida aire
7) Unidad de dosificación de polvo
8) Distribución/dosificación de polvo
9) Pistola de recubrimiento de azúcar
10) Panel sistema control
11) Unidad entrada aire secado producto
12) Colector de polvo
13) Ventilador aire salida
14) Pistolas spray film coating
15) Sistema de pala extracción aire
16) Sistema pala soplado aire
17) Sistema soplado aire superficie

Figura 3.43. Esquema de flujo de trabajo con equipos IMA GS HT-HE-P/RA-HP® (cortesía de IMA).

Los diferentes modelos de estos equipos abarcan rangos de tamaño de lote industriales desde 40 a 600 litros. Como opción, disponen de accesorios incluso capaces de realizar procesos de recubrimiento seco o con polvo ("Dry coating" o "powder layering").

DATOS TÉCNICOS EQUIPOS GS HT-HE-P/RA-HP					
Modelo	**GS 70**	**GS 150**	**GS 300**	**GS 400**	**GS 600**
Mín./Máx. capacidad del bombo (litros)*	40÷70	70–150	150–300	200÷400	350÷600
Diámetro bombo (mm)	1.050	1.280	1.580	1.630	2.000
Diámetro boca bombo (mm)	400	450	520		730
Potencia motor (kW)	1.1	1 5	3	4	5 5
Caudal aire proceso (m³/h)	800	1.100	2.000	2.500	3.500
Consumo (Kw)**	10	12	20	25	30
* Datos aproximados (dependiendo de la forma y peso específico de los núcleos del producto a recubrir) **Datos aproximados (dependiendo de la configuracion del equipo)					

4.2.2.- Sistema de carga y descarga

La carga y descarga de producto del equipo se puede realizar por la parte frontal del mismo de forma manual, y dispone de opción de un sistema automático.

4.2.3.- Sistema de limpieza

Esta línea de equipos dispone de un sistema CIP como opción para su limpieza automática.

Los sistemas de limpieza de IMA están disponibles en dos opciones:

- Unidad independiente ("F")
- Unidad integrada ("I")

Estos sistemas también son aptos para la limpieza de otros equipos, no sólo para equipos de recubrimiento. El equipo tiene una estructura de auto-drenaje y sanitaria. Su diseño modular permite el ajuste de hasta cuatro módulos:

- bomba (módulo básico)
- calefacción (opcional)

- detergente (opcional)
- secado (opcional)

Asimismo, en cuanto a la presión, existen dos opciones de versión:

- "LP" (baja presión) (básica)
- "HP" (presión alta) (opcional)

Figura 3.44. Detalle de un sistema móvil HYDROWASH® (cortesía de IMA).

DATOS TÉCNICOS EQUIPOS HYDROWASH		
Opción	**GRUPO BAJA PRESIÓN**	**GRUPO ALTA PRESIÓN**
Flujo de agua (l/min)	70–120	20–40
Presión de entrada (bar)	1–3	
Presión de trabajo (bar)	6	60
Temperaura máxima (°C)	90	
Conexión eléctrica	400 V - 50 Hz - 3 fase AC	
Potencia (kw)	6	10

4.3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO IMA® GS EVOLUTION®

4.3.1.- Características del equipo

Esta línea de equipos IMA™ GS EVOLUTION® permite el recubrimiento de comprimidos por film coating y el recubrimiento con soluciones azucaradas. El bombo que no está perforado está construido en acero inoxidable y permite el recubrimiento de comprimidos y el de pellets o microgránulos. El equipo está disponible en dos versiones diferentes: bombo estándar o con forma espiral para descarga automática de producto y del agua.

Se distingue por la posibilidad de trabajar de forma completamente aislada mediante juntas inflables en sus puertas frontales y trasera.

Figura 3.45. Equipo IMA GS EVOLUTION® (cortesía de IMA).

Los diferentes modelos de estos equipos abarcan rangos de tamaño de lote industriales, desde 40 a 850 litros.

4.3.2.- Sistema de carga y descarga

La carga y descarga de producto del equipo también se puede realizar por la parte frontal del mismo de forma manual y dispone de opción de un sistema automático.

DATOS TÉCNICOS EQUIPOS GS RA						
Modelo	**GS 70**	**GS 150**	**GS 300**	**GS 450**	**GS 600**	**GS 800**
Mín./Máx. capacidad del bombo (litros)*	40–70	70–150	150–300	200–450	350–650	450–850
Diámetro bombo (mm)	1 050	1.280	1.580	1.630	2.000	2 200
Diámetro boca bombo (mm)	400	450	520		730	
Potencia motor (kW)	1.1	1.5	3	4	5.5	7.5
Caudal aire proceso (m³/h)	1 000	1.400	2.500	3.000	4.000	5 000
Consumo (Kw)**	10	12	20	25	30	35
* Datos aproximados (dependiendo de la forma y peso específico de los núcleos del producto a recubrir) **Datos aproximados (dependiendo de la configuración del equipo)						

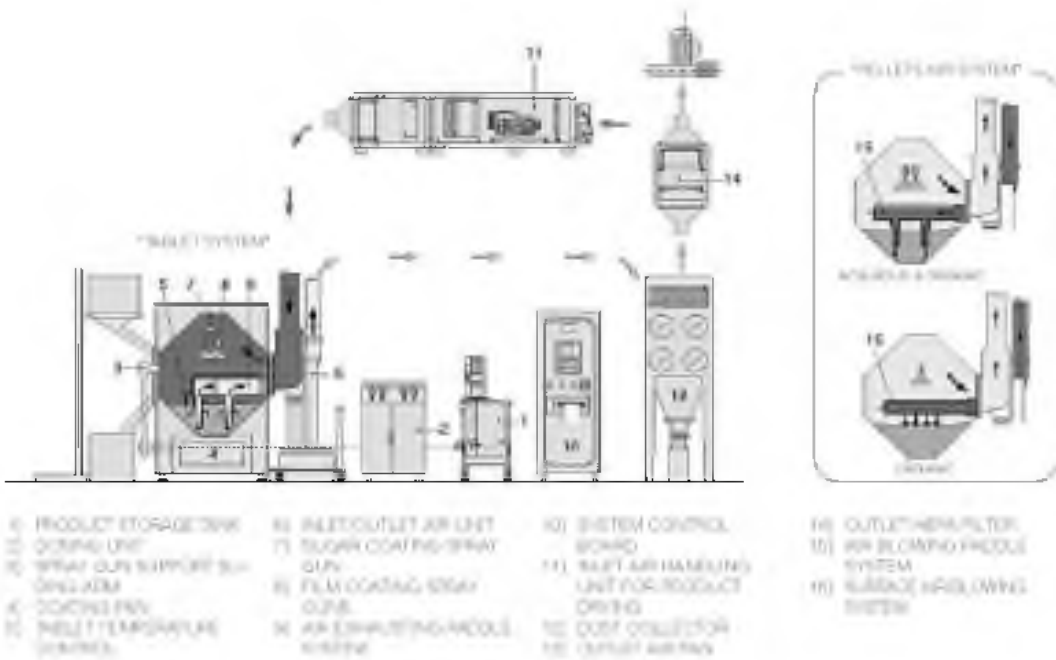


Figura 3.46. Esquema de flujo de trabajo con equipos IMA GS EVOLUTION® (cortesía de IMA®).

4.3.3.- Sistema de limpieza

Esta línea de equipos también dispone de un sistema CIP como opción para su limpieza automática.

4.4.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO IMA® GS LABORATORY EQUIPMENT®

4.4.1.- Características del equipo

Esta línea de equipos IMA® GS LABORATORY EQUIPMENT® permite el recubrimiento de comprimidos por film coating y el recubrimiento con soluciones azucaradas. El bombo que no está perforado está construido en acero inoxidable y permite el recubrimiento de comprimidos (con palas extractoras para el secado) y el de pellets o microgránulos (con palas impulsoras o sopladoras de aire).

Los equipos GS de Laboratorio son unidades sobre todo diseñadas para las necesidades específicas de laboratorios I+D y para la optimización de procesos y formulaciones, así como para la producción de lotes a pequeña escala. Las unidades de laboratorio están basadas en el mismo concepto de trabajo y características que los equipos de producción y los resultados obtenidos de pruebas de laboratorio permiten el análisis detallado y un proceso de escalado de producción industrial de forma más simple.

Figura 3.47. Equipo IMA GS LABORATORY EQUIPMENT® (cortesía de IMA).

DATOS TÉCNICOS EQUIPOS GS DE LABORATORIO					
Modelo	**HT 0,5-3****	**HT/3**	**HT/10**	**PRA-HT-HP/25**	**EVOLUTION 30****
Mín./Máx. capacidad del bombo (litros)*	0 5-4	2-4	5-12	13-25	0.5-30
Diámetro bombo (mm)	450		600	800	820
Diámetro boca bombo (mm)	215			300	
Potencia motor (kW)	0.22		0.37		0.55
Caudal aire proceso (m³/h)	80		150	350	
Consumo (Kw)**	6		10	14	
* Datos aproximados (dependiendo de la forma y peso específico de los núcleos del producto a recubrir) **Bombo intercambiable					

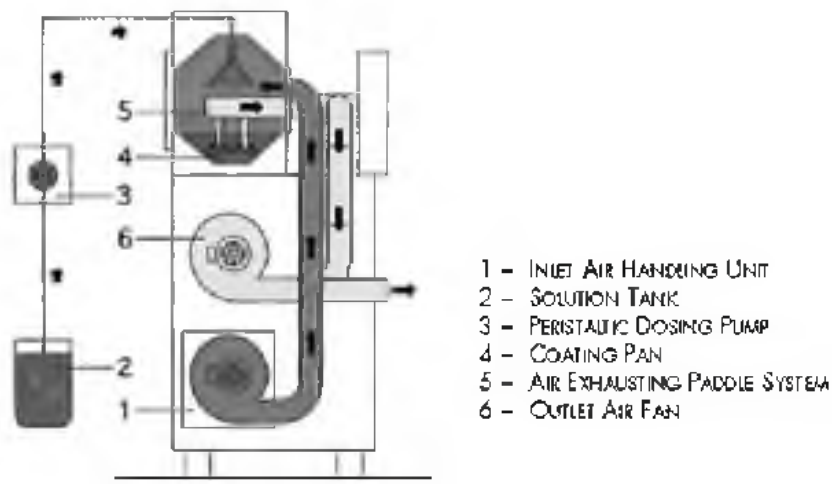


Figura 3.48. Esquema de flujo de trabajo con equipos IMA GS LABORATORY EQUIPMENT® (cortesía de IMA®).

5.- BIBLIOGRAFÍA

- Información técnica folletos MANESTY. www.oystar.manesty.com

- Información técnica folletos GLATT. www.glatt.com

- Información técnica folletos IMA. www.ima.it

TEMA 4.- EQUIPOS DE LECHO FLUIDO. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO. FUNCIONAMIENTO

Lerín Riera, Ignacio

1.- **Introducción** 133
2.- **Proceso en lecho fluido** 134
- **2.1.- Secado** 134
- **2.2.- Granulación** 135
- **2.3.- Recubrimiento** 137

3.- **Equipos de lecho fluido: diseño y funcionamiento** 138
4.- **Variables críticas del diseño** 140
- **4.1.- Formulación** 140
- **4.2.- Diseño del equipo** 142
- **4.3.- Proceso** 144
  - **4.3.1.- Temperatura y humedad del aire de entrada** 144
  - **4.3.2.- Caudal del aire de entrada** 147
  - **4.3.3.- Caudal de pulverización y presión de pulverización** 148
  - **4.3.4.- Humedad del producto** 149
  - **4.3.5.- Tamaño del lote** 150
  - **4.3.6.- Distancia de pistola (top spraying)** 150

5.- **Estudio formal de un proceso de escalado** 151
- **5.1.- Tamaño del lote** 152
- **5.2.- Caudal del aire de entrada** 153
- **5.3.- Caudal de pulverización y presión de pulverización** 153
- **5.4.- Temperatura y humedad del aire de entrada** 154

6.- **Ejemplo práctico de un estudio de escalado (15 a 150 kg)** 154
7.- **Bibliografía** 157

1.- INTRODUCCIÓN

La tecnología de lecho fluido fue concebida en sus inicios como una técnica de aplicación para el secado de productos. Posteriormente se desarrollaron tecnologías adicionales para la granulación y el recubrimiento de partículas en lecho fluido.

La fluidificación se produce al pasar un caudal de aire a través de un lecho de partículas sólidas soportadas sobre un plato o malla perforada. Cuando la fuerza del aire a través del lecho iguala o supera el peso del lecho, las partículas sólidas son suspendidas.

Como se muestra en la figura 4.1, un caudal de aire inferior a la velocidad de fluidificación implica que las partículas no se pongan en movimiento. Caudales mínimamente superiores a la velocidad de fluidificación provocan el inicio del proceso.

La velocidad del aire correspondiente a la diferencia de presión que iguala el peso del lecho es denominada velocidad mínima de fluidificación.

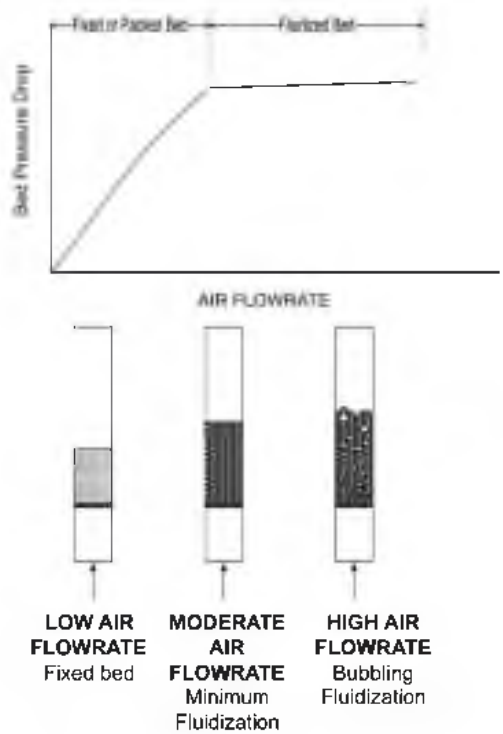


Figura 4.1. Regímenes de fluidificación.

Manteniendo constante esta velocidad del aire a lo largo de toda la superficie del lecho, todo el lecho de partículas se encuentra completamente suspendido. Para un determinado sistema, la velocidad mínima de fluidificación puede ser determinada a partir de un diagrama de diferencia de presión versus velocidad de aire.

A medida que el caudal de aire se incrementa por encima de la velocidad mínima de fluidificación, las partículas aumentan su capacidad de movimiento en el interior del lecho, creciendo de esta manera y en función de las características del producto la generación de finos en el caso del secado.

2.- PROCESO EN LECHO FLUIDO

2.1.- SECADO

La operación de secado es una operación de transferencia de masa de contacto gas-sólido, donde la humedad contenida en el sólido se transfiere por evaporación hacia la fase gaseosa en base a la diferencia entre la presión de vapor ejercida por el sólido húmedo y la presión parcial de vapor de la corriente gaseosa. Cuando estas dos presiones se igualan, se dice que el sólido y el gas están en equilibrio y el proceso de secado cesa.

El mecanismo del proceso de secado depende considerablemente de la forma de enlace de la humedad con el material: cuanto más sólido es dicho enlace, tanto más difícil es el secado.

2.2.- GRANULACIÓN

El proceso de granulación (figura 4.2) consiste en un incremento de tamaño en el que el producto inicial está formado por polvo o partículas muy finas y el producto final es un agregado en el que las partículas primarias se pueden diferenciar. Éstas se mantienen agregadas gracias a las uniones del aglutinante.

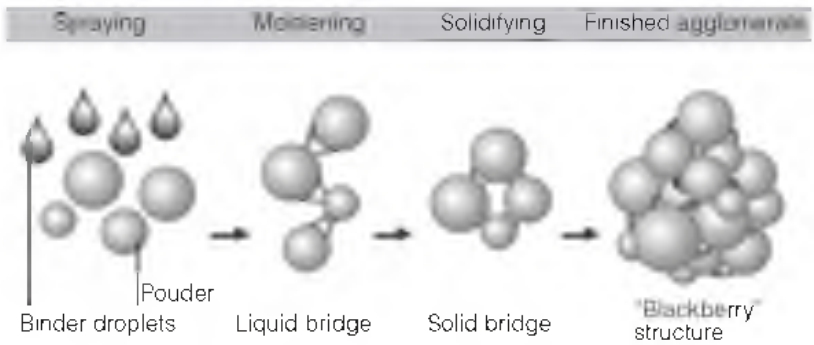


Figura 4.2. Proceso de granulación.

La granulación es una operación básica de tecnología farmacéutica cuyo producto final, el granulado, es utilizado tanto como producto intermedio para la elaboración de otras formas farmacéuticas (cápsulas, comprimidos) como forma farmacéutica propia (granulado normalmente destinado a ser dosificado en sobres).

En el siguiente diagrama se representan gráficamente las fases de un proceso de granulación (figura 4.3).

En un proceso de granulación (aglomeración) húmeda se distinguen 4 fases:

Fase 1.- Humectación-Nucleación (Wetting-Nucleation)

Consiste en la adición de líquido al polvo para formar núcleos. Se produce en la zona del lecho fluido delimitada por el cono de pulverización. En la nucleación se distinguen 3 fases:

- Formación de la gota
- Coalescencia de la gota en el lecho de producto
- Penetración de la gota en el lecho de fluido

En esta fase influyen el caudal de pulverización y las características del producto, no así el proceso de mezcla que tiene lugar en el lecho fluido. En el caso de productos hidrófobos se usan surfactantes para permitir su granulación. En el caso de que el diámetro de la gota sea inferior al del producto, dará lugar a una granulación. En el caso contrario, dará lugar a un recubrimiento.

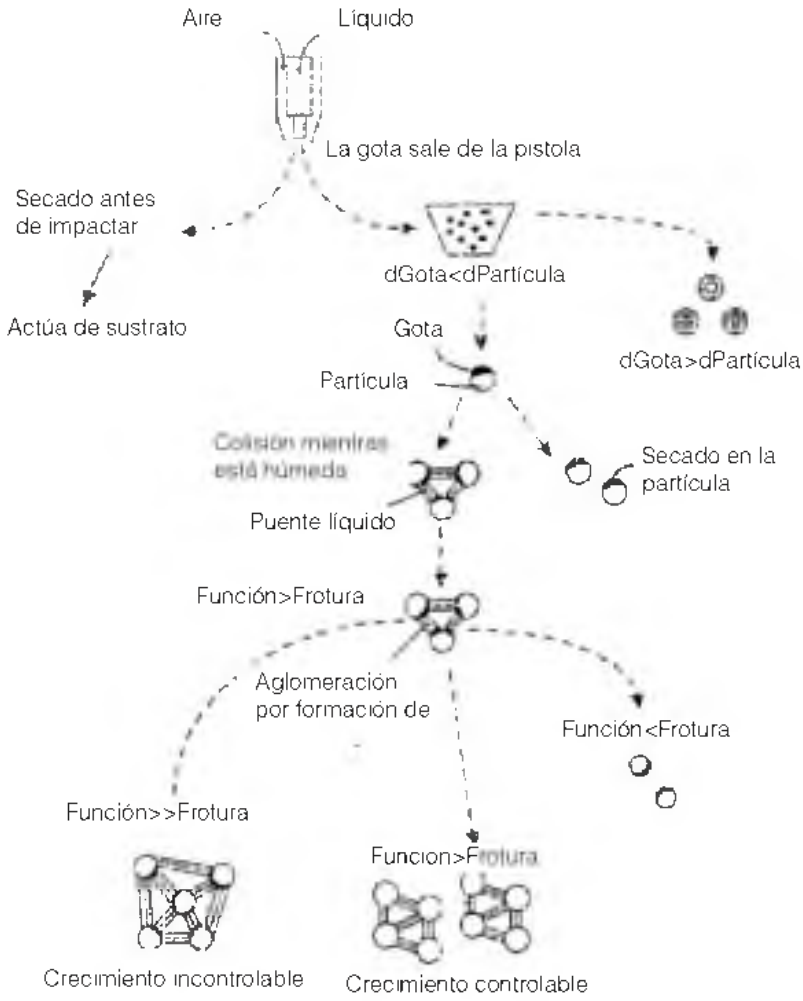


Figura 4.3. Fases de un proceso de granulación.

Una mala humectación proporciona un espectro granulométrico ancho, característica normalmente no deseada en este tipo de procesos.

Fase 2.- Coalescencia-Crecimiento (Coalescence-Growth)

En esta fase los núcleos ya formados y que están mojados se unen y forman núcleos más grandes o gránulos. Es un proceso complejo que depende de

muchas variables que determinan si el encuentro de dos gránulos acaba en una unión o simplemente rebotan entre ellos.

Fase 3.- Consolidación (Consolidation)

La consolidación de los gránulos tiene lugar debido a las fuerzas de compactación del movimiento del lecho. Este movimiento determina la porosidad y por tanto otras propiedades del gránulo como son fuerza, dureza y velocidad de disolución.

Fase 4.- Rotura-Desgaste (Breakage-Attrition)

Tanto la rotura como la atrición provocan el aumento de finos (aspecto normalmente no deseado). Aunque ambos términos tienen significado muy parecido, existe una ligera diferencia: la rotura se produce por el choque de gránulos mojados dentro del equipo, mientras que la atrición se entiende como la fractura de los gránulos secos al chocar entre ellos o con las paredes del equipo.

Dependiendo del proceso de granulación, dominan más unas fases u otras. En el lecho fluido domina más la primera. Es por ello que los gránulos del lecho fluido son siempre más porosos y menos densos comparados con los obtenidos en un granulador de alta velocidad, donde predomina más la fase de consolidación.

2.3.- RECUBRIMIENTO

A pesar de que inicialmente los equipos de lecho fluido se diseñaron para el secado/granulado de productos, con posterioridad se desarrolló su aplicación tecnológica al recubrimiento de partículas o núcleos aprovechando para ello la propia fluidificación de las partículas en la cámara del secador.

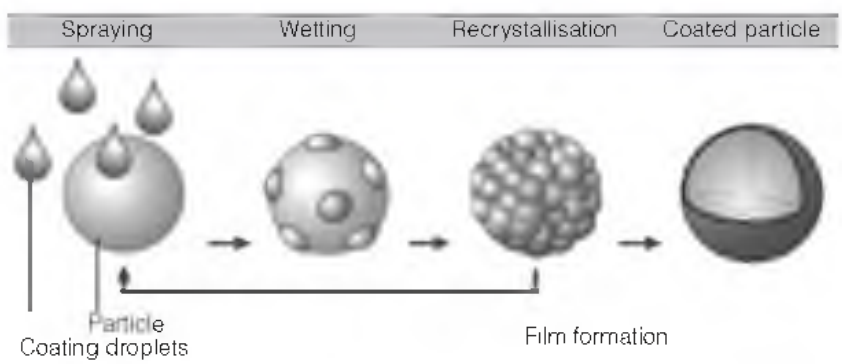


Figura 4.4. Proceso de recubrimiento.

La técnica de recubrimiento en lecho fluido (bottom spraying: pistola situada en la base del equipo) ha tenido una gran aplicación en el recubrimiento de núcleos de pequeño diámetro (fundamentalmente en pellets <1mm). En este sentido, cabe destacar que en los últimos años un gran número de formas de dosificación sólidas se ha comercializado en forma de pellets recubiertos, los cuales posteriormente se pueden dosificar en cápsulas de gelatina dura o bien pueden ser comprimidos.

El recubrimiento de pellets ha permitido mejorar el control de la velocidad de liberación de los principios activos, proporcionando una liberación entérica o bien el enmascaramiento de sabores desagradables. Otros motivos para la utilización del recubrimiento son la mejora de la estabilidad de los principios activos o la separación física de componentes incompatibles de la formulación. Básicamente el recubrimiento es usado para aplicaciones de liberación sostenida y liberación entérica.

3.- EQUIPOS DE LECHO FLUIDO: DISEÑO Y FUNCIONAMIENTO

El proceso de secado – granulación - recubrimiento en lecho fluido se basa en el secado de producto por una corriente de aire ascendente que permite fluidificar el producto dentro del secador con objeto de granular y/o recubrir las partículas que constituyen la mezcla inicial. El movimiento ascendente fluidificado permite un secado, granulado y recubrimiento rápido y eficaz del producto.

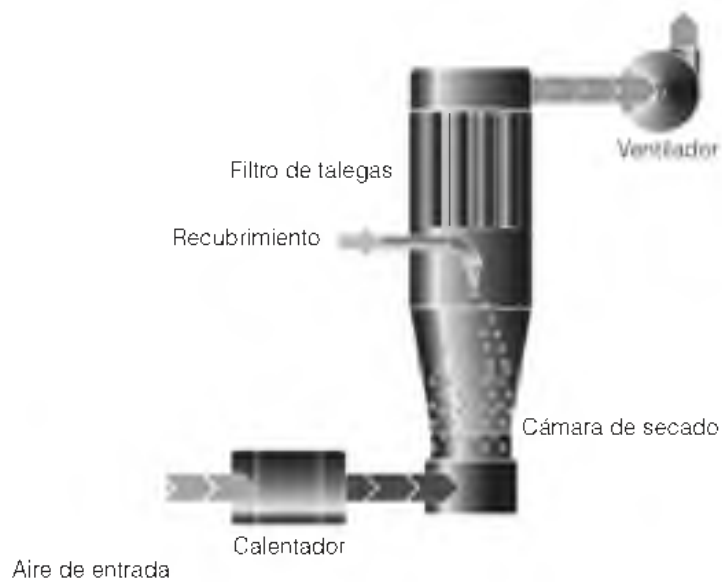


Figura 4.5. Esquema secador lecho fluido.

El grado de fluidificación depende del caudal de aire. El aire entra en el climatizador y es calentado a la temperatura de consigna mediante la batería de calefacción (ver figura 4.5).

El aire es aspirado hacia el secador, pasando a través del cuerpo del secador donde se encuentra el recipiente con el producto a secar/granular/recubrir. La corriente de aire callente fluidifica el producto, generando una corriente de producto en lecho fluido.

El granulado-recubrimiento se consigue mediante pulverización "top spray" o "bottom spray" de una solución-suspensión sobre el producto fluidificado.

Secuencia del proceso

FASE 1: CARGA

Antes de empezar el proceso de secado – granulación - recubrimiento es necesario cargar el recipiente, no sin antes comprobar la limpieza del equipo. Esta fase acostumbra a realizarse aprovechando la propia depresión de la cámara de producto, que permite succionar el producto a cargar a través de una lanza de aspiración al interior del equipo.

FASE 2: CALENTAMIENTO

Habitualmente **se inicia el proceso con una fase de precalentamiento.** El ventilador de extracción se pone en funcionamiento a la frecuencia indicada según valores de consigna y se abren las compuertas del aire. Posteriormente se pone en marcha la regulación de la temperatura del aire de entrada mediante resistencias eléctricas o bien mediante vapor como fluido primario.

FASE 3: GRANULACIÓN / RECUBRIMIENTO

Una vez atemperado el producto puede iniciarse el proceso de granulación - recubrimiento. **Al inicio de esta fase los valores de caudal de aire y de caudal de pulverización deben ser bajos, con objeto de que se vayan formando lentamente las primeras capas de recubrimiento o de granulado.** El ventilador de extracción sigue en funcionamiento y las compuertas continúan abiertas según valores de consigna.

Existen equipos que permiten un proceso de granulación-recubrimiento continuo (sin interrupción de la pulverización) mediante la utilización de doble canal de salida o bien mediante soplado alternativo de los filtros. Esta característica permite, especialmente al inicio del proceso, conseguir un proceso de recubrimiento-granulación mucho más fino y minimiza el riesgo de formación de aglomerados.

La solución/suspensión es impulsada desde un depósito hasta la pistola de pulverización situada en la cámara de pulverización.

En esta fase es crítico mantener el ratio de pulverización (o mojado del producto) respecto a su secado (caudal y temperatura del aire de entrada).

FASE 4: SECADO

Durante esta fase el ventilador de extracción continúa aspirando el aire caliente desde el climatizador y por lo tanto continúa generando el movimiento de secado en lecho fluido del producto.

FASE 5: ENFRIAMIENTO

Finalizada la fase de secado se inicia la fase de enfriamiento. Durante ésta, el ventilador de extracción continúa aspirando el aire desde el climatizador y por lo tanto continúa generando el movimiento de secado en lecho fluido del producto. La regulación de la temperatura deja de funcionar.

4.- VARIABLES CRÍTICAS DEL DISEÑO

En la fase de diseño de un determinado proceso, existe un gran número de variables que pueden tener influencia en la productividad y calidad del producto final. Es por ello que es preciso priorizar la decisión sobre aquellas que vayan a tener una influencia directa sobre la calidad final del proceso.

Las variables que influyen en un proceso de granulación-recubrimiento en lecho fluido se pueden clasificar en tres grandes grupos (ver tabla a):

4.1.- FORMULACIÓN

Propiedades de las materias primas

Las características deseadas para las partículas de un producto a granular-recubrir en lecho fluido son las siguientes:

- baja densidad.
- pequeño diámetro.
- estrecho espectro granulométrico.
- forma esférica.
- poca cohesividad.
- malas propiedades de adhesión durante la pulverización.

Las propiedades que influyen en las características del gránulo final son:

- Carga estática: dificultad de fluidificación.
- Cohesividad: dificultad de fluidificación.
- Naturaleza amorfa o cristalina.
- Hidrofobicidad: dificultad para mojar las partículas.
- En el caso de la granulación, la mezcla de productos hidrofóbicos o hidrofílicos, ya que ocasiona un crecimiento selectivo de gránulos, lo que produce problemas de uniformidad del principio activo.

4.1	**Formulación**	Propiedades de materias primas Bajo contenido en principio activo Sustancia aglutinante Disolvente del aglutinante
4.2	**Equipo**	Diseño Placa distribuidora de aire Diferencial de presión Filtros Geometría recipiente producto
4.3	**Proceso**	**a) Mayores: influyen de forma significativa en las propiedades del producto final.** **Temperatura** Temperatura de aire de entrada Temperatura de producto y de aire de salida Temperatura de punto de rocío Caudal de aire Caudal de aire de entrada Velocidad de fluidificación del aire **Caudal y tamaño de gota del líquido** Presión y caudal de aire de pulverización Caudal de líquido Humedad del producto Humedad de salida (dependiente) Tamaño de lote **b) Menores: tienen menor impacto en las propiedades del producto final.** Diámetro de la boquilla Altura de la pistola Ángulo de pulverización Temperatura del líquido Porosidad de filtro de producto Tiempos sacudida/pausa del filtro

Tabla a: Variables críticas de diseño en proceso de lecho fluido

Bajo contenido en principio activo

Para evitar la segregación del principio activo es mejor disolver éste en el líquido a pulverizar que añadirlo en la mezcla a granular.

Sustancia aglutinante

Los factores del aglutinante que influyen en las propiedades del producto final son:

- Tipo de aglutinante (fuerte/débil).
- Concentración en el líquido a pulverizar. Se prefieren diluidos, ya que permi-

ten una pulverización más exacta, mejor control del tamaño de partícula, reducción de la friabilidad e incremento de la densidad.
- Cantidad total en la formulación.
- En el caso de la granulación, si el aglutinante se encuentra en solución o en la mezcla.
- Temperatura, ya que un aumento de la temperatura disminuye la viscosidad, lo que conlleva una disminución del tamaño gotícula y, por tanto, un gránulo de menor tamaño.

Disolvente del aglutinante

Los disolventes orgánicos tienen calores de vaporización más bajos, por lo que al evaporarse más rápidamente producen gránulos más pequeños. Este hecho puede evitarse pulverizando aglutinantes de bajo punto de fusión ("hot melt granulation"), los cuales, al calentarse funden y permiten formar los gránulos.

4.2.- DISEÑO DEL EQUIPO

El diseño y las relaciones geométricas principales cambian entre proveedores. Ello hace que sea preferible disponer en planta piloto y en planta industrial de equipos de la misma marca con objeto de facilitar el escalado. Normalmente la relación de la capacidad de secado (caudal aire / tamaño lote) no se puede mantener en equipos grandes, por lo que se necesita un tiempo de proceso superior.

Relaciones geométricas de los equipos

Habitualmente cuando se plantea el estudio de escalado de un determinado proceso, los equipos (piloto e industrial) son existentes. Las indicaciones que a continuación se expondrán parten del supuesto de que, a partir un equipo de planta piloto existente, se desea verificar la relación geométrica para un equipo de tamaño de lote industrial.

Los diferentes proveedores de equipos ofrecen diferentes modelos de equipos con dimensiones estándar que comprenden unos determinados tamaños de lote aproximados.

El objetivo consiste en, una vez establecido el modelo estándar del equipo, realizar un estudio de las principales relaciones geométricas con objeto de asegurar de forma preliminar el adecuado escalado.

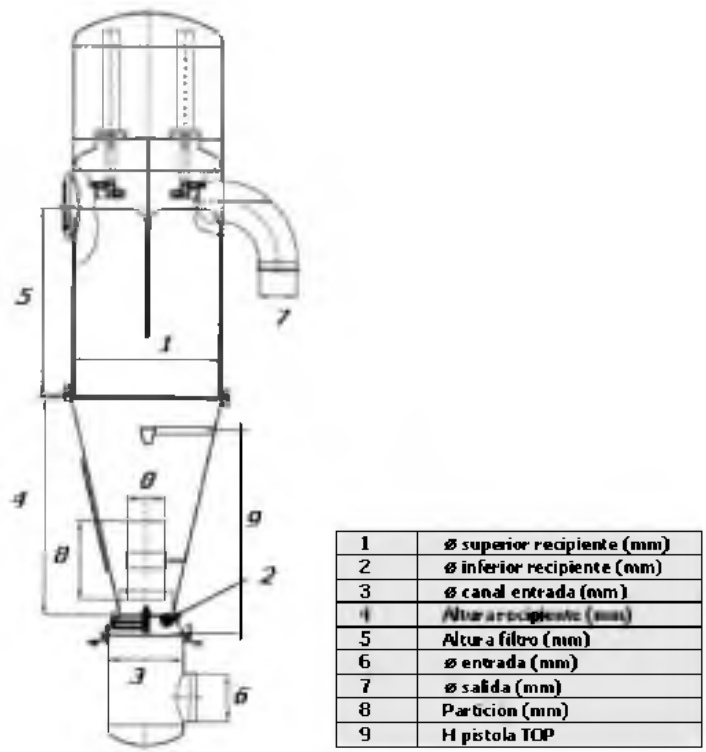
Se debe partir de la base de que los procesos de secado, granulación y recubrimiento requieren diferentes valores de las variables críticas. Estas diferencias también se producen en las relaciones geométricas de los equipos.

De esta forma, mientras en el recubrimiento se necesita alcanzar una alta velocidad de las partículas dirigida al centro de la partición y, por tanto, un elevado recorrido en la cámara de fluidificación, en los procesos de secado y granulación es más importante disponer de un elevado caudal homogéneamente repartido en el fondo del lecho.

En la figura 4.6 se relacionan las principales dimensiones que tienen un papel importante en la definición del proceso.

En un equipo de recubrimiento donde la velocidad dirigida del aire de entrada es un factor crítico, puede iniciarse el estudio geométrico (piloto – industrial) a partir del diámetro de canal de entrada (3) y del diámetro inferior del recipiente (2). Éste debe estar relacionado geométricamente con el diámetro de la partición (8) y con el recorrido en la cámara de fluidificación (4 + 5). Otro factor relacionado es la altura de la partición (9) y la distancia entre ésta y el plato de distribución (que habitualmente es ajustable).

Otras consideraciones que habitualmente los proveedores ya tienen estandarizadas son las dimensiones de los motores para poder garantizar la proporcionalidad del caudal de aire y de las pérdidas de carga totales.



1	ø superior recipiente (mm)
2	ø inferior recipiente (mm)
3	ø canal entrada (mm)
4	Altura recipiente (mm)
5	Altura filtro (mm)
6	ø entrada (mm)
7	ø salida (mm)
8	Particion (mm)
9	H pistola TOP

Figura 4.6. Recubridor-granulador de lecho fluido.

En el proceso de granulación, es importante mantener las proporciones entre el diámetro del canal de entrada (3), el recorrido (4+5), el diámetro del canal de fluidificación (1) y la altura de la pistola al fondo del lecho (9).

Estas dimensiones son las que, junto al estudio del resto de variables, garantizarán la proporcionalidad en el equilibrio entre la cantidad de pulverización / partícula y el tiempo de secado / partícula.

Otra consideración a tener en cuenta es el tipo (geometría y dimensiones), diámetro de poro y el material del filtro de retención de producto. Inicialmente el filtro industrial ha de ser análogo al del equipo piloto, con la salvedad de diseñarlo acorde al nuevo caudal de aire y las pérdidas de carga totales del sistema.

4.3.- PROCESO

4.3.1.- Temperatura y humedad del aire de entrada

El secado (que tiene lugar tanto en la fase de granulación / recubrimiento como en la fase propiamente de secado) depende de las transferencias de masa y de calor.

El agua tiende a salir del producto para alcanzar un equilibrio termodinámico. Cuanto más lejos esté del equilibrio, más rápida será la velocidad de evaporación del líquido en el gránulo. Para pasar de líquido a vapor, se requiere un calor de vaporización que varía según el líquido en cuestión.

La transferencia de calor es proporcional a la diferencia de temperaturas entre el aire de entrada y el producto y un coeficiente de calor. La transferencia de masa es proporcional a la diferencia de las capacidades de transporte de líquido del aire caliente y del aire en el recipiente y un coeficiente de masa.

El valor de estos coeficientes depende entre otros de la temperatura del aire, la velocidad del aire, la superficie del material, su porosidad, densidad y morfología, entre otras.

El mayor contribuyente de estas transferencias es la temperatura del aire de entrada. A mayor temperatura de entrada, menor efecto de variabilidad de la humedad y mayor la capacidad del aire.

Las variaciones climáticas que se producen en una misma zona geográfica durante las diferentes estaciones hacen que la temperatura y humedad del aire de entrada al sistema puedan presentar variaciones que provoquen la no reproducibilidad del proceso.

Es por ello por lo que en la fase de diseño debe estudiarse si es necesario instalar en la entrada del aire de proceso sistemas de calentamiento y/o deshumidificación que permitan asegurar la reproducibilidad del proceso. Esta decisión deberá tomarse en base a los valores medios de las desviaciones climáticas propias de la zona geográfica, a la estabilidad del producto frente a estas variaciones y/o al valor añadido del producto.

Grandes diferencias en la temperatura del aire de entrada pueden provocar que el sistema no sea capaz de alcanzar las temperaturas de proceso, con lo que consecuentemente los procesos de secado o de granulación se verán afectados por esta falta de gradiente térmico.

Fundamentalmente se alargarán los tiempos de secado y en los procesos de granulación se tenderá a aumentar el volumen de la gotícula en el momento del impacto con los núcleos, variando al mismo tiempo el equilibrio del proceso de granulación (tiempos de secado versus pulverización), aumentando la posibilidad de generar amasados.

Por otro lado, diferencias de humedad en valor absoluto (g agua / kg aire) del aire de entrada pueden afectar directamente a procesos con productos de alta higroscopicidad o bien aumentará los tiempos de secado, afectando de igual manera al proceso de granulación.

Para entender la relación entre temperatura y humedad se utiliza el diagrama de Mollier (figura 4.7), el cual es una representación gráfica que relaciona:

- la temperatura (°C) representada en el eje de la izquierda.
- la humedad relativa del aire (%)(*variable dependiente de la temperatura*) representada por las líneas curvas de la gráfica.
- la humedad absoluta del aire – cantidad de agua (g H_2O / kg aire)(*variable independiente de la temperatura*) representada en el eje superior.

Asimismo permite calcular la energía necesaria para deshumidificar, enfriar y/o calentar el aire en función de las propiedades del mismo.

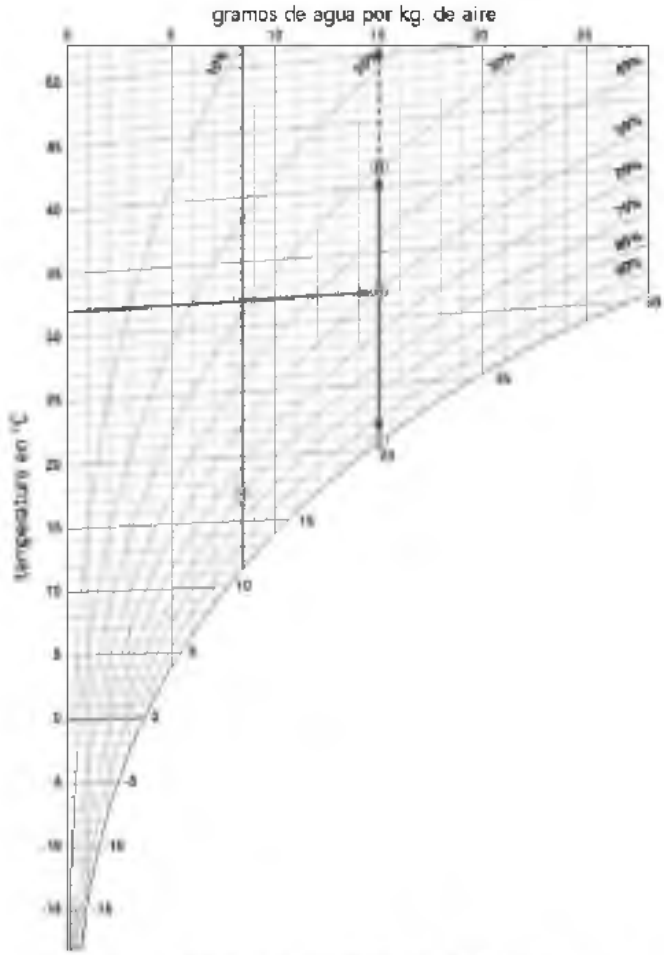


Figura 4.7. Diagrama de Mollier.

La temperatura de punto de rocío ("dew point") es la temperatura del aire en la que éste está totalmente saturado de agua (humedad relativa = 100%).

Si en estas condiciones se produjera un descenso de la temperatura, esto provocaría que condensara agua en el lecho de producto. El aire con una humedad relativa del 100% a una determinada temperatura no puede captar más agua. Si se aumentase la temperatura, la humedad relativa disminuiría y el aire podría captar más agua. Si disminuyese la temperatura, parte del agua en forma de vapor condensaría, ya que el aire no puede transportarla.

Para entender mejor la importancia que tiene el control de la humedad de entrada se presentan dos ejemplos (Tabla b). En el primero se fijará una temperatura de rocío de 10 °C y en el segundo de 20 °C para una temperatura del aire de entrada de 60 °C.

	Punto rocío	Entrada	Producto	ΔT / ΔHabs	Diferencia
Temp (ºC)	10	60	26	34	
Habs (g_{H2O}/kg_{aire})	7,62	7,62	21,22	13,60	
HR (%)	100	6	100	—	
					11,4%
Temp (ºC)	20	60	29,8	30,2	
Habs (g_{H2O}/kg_{aire})	13,60	13,60	25,81	12,21	
HR (%)	100	13	100	—	

Tabla b

De esta tabla comparativa se pueden observar dos fenómenos:

- En primer lugar, debido a que en el primer caso la capacidad del aire de entrada de transportar agua es mayor que en segundo por un menor punto de rocío, la temperatura de producto es inferior, ya que se puede evaporar una mayor cantidad de agua del producto, lo que produce un mayor enfriamiento de éste.
- En segundo lugar, se observa que en el primer caso el aire puede aceptar una diferencia de cantidad de agua de 13,60 g/kg aire en comparación con los 12,21 g/kg aire del segundo, lo que en porcentaje nos da una diferencia del 11,4% de una condición respecto a la otra.

Para entender mejor la importancia que tiene la temperatura del aire de entrada para paliar el efecto de las diferencia de humedad del aire de entrada, se presentan otros dos ejemplos (Tabla c) en los que la temperatura del aire de entrada es de 90 °C en lugar de 60 °C.

	Punto rocío	Entrada	Producto	ΔT / ΔHabs	Diferencia
Temp (ºC)	10	90	32 1	57 9	
Habs (g_{H2O}/kg_{aire})	7.62	7.62	30.6	23,06	
HR (%)	100	1	100	—	
					→ 4,1%
Temp (ºC)	20	90	35 1	54 9	
Habs (g_{H2O}/kg_{aire})	13,60	13,60	36.8	22,10	
HR (%)	100	2		—	

Tabla c

De las tablas comparativas b y c, se puede observar que la diferencia de cantidad de agua que puede transportar el aire a 60 ºC o a 90 ºC ha pasado del 11,4% a sólo el 4,1%. Es decir, aumentando la temperatura de entrada, se minimiza de forma considerable el efecto de la variación en la humedad del aire de entrada. No obstante, el aumento de la temperatura no es la solución definitiva, ya que aparte del mayor gasto energético que ello supone, no todos los productos pueden admitir temperaturas tan elevadas.

4.3.2.- Caudal del aire de entrada

Mantener un valor adecuado del caudal del aire de entrada es un factor crítico, ya que éste es fundamental tanto para mantener una correcta fluidificación en los procesos de secado como para asegurar el equilibrio de los tiempos de pulverización versus secado en los procesos de granulación o de recubrimiento.

Valores excesivos de caudal pueden provocar variaciones críticas en los procesos debido a procesos de transferencia de solución recubrimiento al filtro por colisión de partículas, provocando la rápida saturación del filtro y con ello el aumento de la pérdida de carga del sistema. Por el contrario, valores insuficientes provocan un mal movimiento del lecho de producto y una probable aglomeración del producto en la base del recipiente.

Un determinado producto requiere una velocidad de aire concreta para poder fluidificarse. Esta velocidad viene dada por la relación entre el caudal de aire de entrada y la sección inferior del recipiente de producto.

La velocidad de aire depende especialmente del tamaño de partícula y de la densidad del producto más que de la altura del lecho, aunque ésta tiene un papel decisivo si es excesiva, ya que las burbujas de aire tendrán problemas para pasar por el lecho y al unirse formarán grandes burbujas que producirán una distribución irregular del líquido por el lecho fluido.

El producto húmedo quedará en las paredes, ya que no se secará eficientemente, produciendo una mala repartición de la humedad en el lote final.

El comportamiento de la fluidificación puede ser observado mediante la presión diferencial del fondo de secador; es decir, la diferencia de presión entre la zona anterior y posterior a la malla de producto.

Si la fluidificación es adecuada, las oscilaciones de depresión serán mínimas, mientras que si se produce una mala fluidificación, las oscilaciones serán mucho mayores. Esto se puede apreciar incluso en un proceso normal, manteniendo un caudal de aire constante, al aumentar el peso del producto siendo granulado, el valor medio de la presión diferencial aumenta y las oscilaciones de presión diferencial son cada vez mayores (figura 4.8).

Se observa también un aumento de las oscilaciones del caudal de aire con el tiempo. Este parámetro es susceptible de modificación a lo largo del proceso, ya que al densificarse el producto es necesario aumentar el caudal de aire para mantener su correcto movimiento.

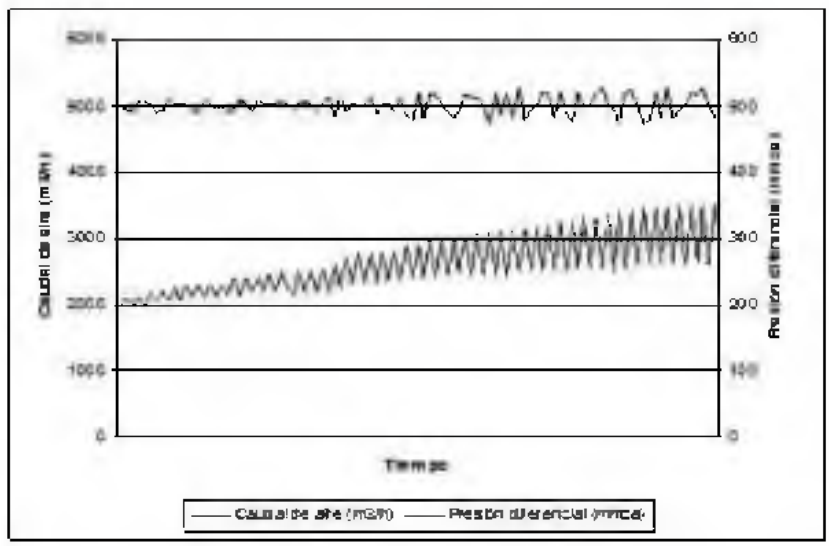


Figura 4.8. Oscilaciones de presión diferencial.

4.3.3.- Caudal de pulverización y presión de pulverización

El objetivo de la relación entre ambas variables es mantener un tamaño constante y proporcional de la gotícula en relación al tamaño de la partícula a granular/recubrir. De esta forma, a mayor caudal de pulverización, manteniendo constante la presión, se obtendrá un mayor tamaño de gotícula y **manteniendo constante el caudal de pulverización, a mayor presión de pulverización, menor tamaño de gotícula.** El valor de ambas variables vendrá determinado por:

- Tamaño de partícula a granular / recubrir.
- Viscosidad y características de la solución.

- Temperatura del aire en el recipiente de producto.
- Distancia a recorrer por la gotícula hasta el impacto.

Con objeto de que el tamaño de gotícula sea constante respecto a los factores anteriormente expuestos, éste deberá ser mayor cuanto mayor sea el tamaño del núcleo a granular y/o menor viscosidad tenga la solución y/o cuanto mayor sea la temperatura del aire en el recipiente de producto y/o cuanto mayor sea la distancia a recorrer por la gotícula hasta el impacto.

El diámetro de boquilla no tiene, por lo general, influencia en el tamaño medio de las gotas, excepto en caso de que el caudal de líquido sea muy alto o se usen presiones de pulverización muy bajas (figura 4.9).

Su elección se ha de basar principalmente en la viscosidad del líquido a pulverizar. Se ha de tener en cuenta que el tamaño de gotícula aumenta con la viscosidad, por lo que ésta es un factor crítico que debe controlarse [8].

4.3.4.- Humedad del producto

La humedad de producto es una variable dependiente influenciada principalmente por:

- temperatura del aire de entrada
- temperatura de punto de rocío
- caudal de aire
- caudal de pulverización

Si la capacidad de secado del aire de entrada se mantiene constante de un lote a otro y el caudal de pulverización se mantiene también constante, la humedad de producto será también constante de lote a lote.

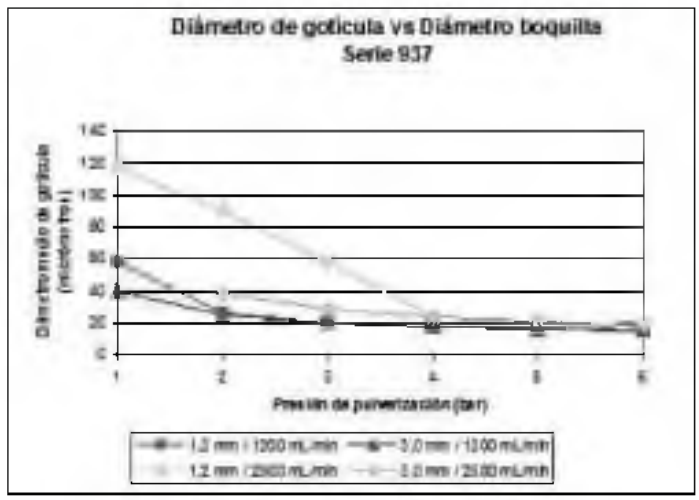


Figura 4.9. Comparativa de diámetros.

Si la capacidad de secado es demasiado alta, el disolvente se secará antes de que pueda formar puentes entre las partículas. Si por el contrario la capacidad de secado es demasiado baja, la humedad de producto crecerá, provocando un crecimiento incontrolable de los gránulos y una mala fluidificación del lecho fluido.

4.3.5.- Tamaño del lote

Una vez decidido el tamaño de lote objetivo en base a criterios económicos y operativos, debe buscarse el equipo que permita fabricar dicho tamaño de lote con una cierta flexibilidad. Para ello el proveedor debe conocer el proceso que se va a realizar (secado, granulación o recubrimiento), la densidad del producto y el aumento de volumen final.

Excesos o defectos de carga pueden afectar a la calidad del proceso de diversas maneras:

- En ambos casos: pérdida del equilibrio granulación/recubrimiento – secado: las partículas se mojan demasiado por tener que recorrer una mayor distancia o bien por estar demasiado cerca de la pistola de pulverización.
- En defectos: aumento de finos debido al mayor movimiento de las partículas en el interior del lecho.

Al cambiar de tamaño de lote siempre debe considerarse el efecto masa que ocasiona que el producto de lotes industriales sea más denso, ya que:

- la compactación debida al peso del lote reduce la porosidad de los gránulos.
- se favorece el roce entre las partículas y la pérdida de estructura del gránulo.

Es por esto que, por regla general, se afirma que teóricamente la densidad en lotes industriales aumenta aproximadamente un 20%.

4.3.6.- Distancia de pistola (top spraying)

La distancia de la pistola de pulverización a la carga de producto en el top spraying permite definir aproximadamente el grado de viscosidad de la solución en el momento del impacto con el producto [10]. Cuanto mayor es la distancia que la gotícula debe recorrer, ésta se seca más, provocando el cambio rápido de la concentración de sólidos, aumentando su viscosidad. Ello puede provocar imperfecciones en el recubrimiento o en la granulación. En disolventes orgánicos esta situación se agrava más, ya que en general, tienen menor calor de evaporación.

Lo ideal es pulverizar sobre la superficie de lecho más grande posible ajustando el ángulo de pulverización al máximo posible. En pistolas para equipos de desarrollo esto se hace modificando la posición del cabezal de la pistola. En equipos de producción se hace variando la altura a la que se coloca la pistola.

A continuación y como resumen de todo lo comentado hasta ahora, se listan los 6 problemas más comunes que pueden tener lugar en un proceso de granulación en lecho fluido y sus posibles motivos (ver tabla d):

	PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS
1	Gránulos excesivamente gruesos	1.1. Temperatura de entrada demasiado baja 1.2. Caudal de pulverización demasiado alto 1.3. Posición de la boquilla demasiado cerca del lecho de producto 1.4. Presión de pulverización demasiado baja 1.5. Pérdida de líquido por la boquilla 1.6. Caudal de aire demasiado bajo
2	Presencia excesiva de finos	2.1. Temperatura de entrada demasiado alta 2.2. Caudal de pulverización demasiado bajo 2.3. Posición de la boquilla demasiado lejos del lecho de producto 2.4. Presión de pulverización demasiado alta 2.5 Insuficiente cantidad de aglutinante o aglutinante demasiado débil 2.6. Caudal de aire demasiado alto
3	Variación de la humedad final de lote a lote	Fluidificación inadecuada
4	Fluidificación deficiente	4.1. Demasiado producto a granular 4.2. Placa de distribucion de aire inadecuada 4.3. Presión estática del ventilador demasiado baja 4.4. Filtro demasiado tupido 4.5. Filtro de producto colmatado (en general cualquier filtro) 4.6. Caudal de aire demasiado bajo
5	Bajo rendimiento	5.1. Porosidad del filtro de producto excesiva 5.2. Luz de la malla de retención de producto demasiado grande 5.3. Filtro de producto roto 5.4. Filtro de producto no sacudido al final de proceso 5.5. Adhesión del material a las paredes del recipiente por carga electrostática
6	No uniformidad en contenido de principio activo	6.1. Insuficiente sacudida de los filtros de producto 6.2. Inadecuada mezcla de producto antes del comienzo de granulación 6.3. Presencia de aglomerados en materias primas 6.4. No tamizacion de materias primas 6.5. Insuficiente tiempo de pulverización

Tabla d: Problemas más comunes en un proceso de granulación en lecho fluido

5.- ESTUDIO FORMAL DE UN PROCESO DE ESCALADO

Para realizar el escalado de variables, se debe seguir una serie de reglas generales:

1) **Mantener la altura constante del lecho, ya que la densidad y la rotura de los gránulos aumenta al subir la altura del lecho.**
2) **El caudal de aire se ha de mantener proporcional a la sección del recipiente (suponiendo que la altura del lecho sea constante).**
3) **La velocidad del aire de fluidificación se ha de mantener constante.**
4) **El área de pulverización se ha de aumentar al máximo incrementando el número de boquillas. Se conseguirá aumentar el caudal de pulverización e igualar los tiempos de proceso.**
5) **El tamaño de gota se ha de mantener constante.**
6) **La capacidad de secado se ha de mantener constante, es decir: la relación entre la temperatura del aire de entrada, la humedad del aire de entrada y el caudal del aire de entrada versus el caudal de pulverización ha de ser constante.**

A continuación se relaciona el desarrollo formal a aplicar para cada una de las variables críticas del diseño en el estudio de escalado (figura 4.10). Se detalla una serie de relaciones matemáticas de uso habitual en los estudios de escalado, pero evidentemente ello no implica que existan otras relaciones que permitan realizar dichos cálculos.

5.1.- Tamaño del lote

El tamaño de lote depende de la densidad del producto, del volumen total del recipiente del equipo y del proceso objetivo de acuerdo con las siguientes relaciones:

Granulación (top spraying)

$S_{máx} = V \times 0{,}8 \times BD$
$S_{mín} = V \times 0{,}5 \times BD$ (Ec. 1)

Donde
$S_{máx}$: Tamaño de lote máximo (kg)
$S_{mín}$: Tamaño de lote mínimo (kg)
V: Volumen total del recipiente (L)
BD: Densidad del producto (kg/L)

Recubrimiento (bottom spraying)

$S_{máx} = \pi R^2_1 H - N \pi R^2_2 H \times BD$
$S_{mín} = ½ (\pi R21 H - N \pi R^2_2 H) \times BD$ (Ec. 2)

Donde
R_1: Radio de la cámara (dm)
R_2: Radio de la partición (dm)
N: Número de particiones
H: Altura de la partición (dm)

Fig. 4.10. Relaciones matemáticas de uso habitual en los estudios de escalado.

5.2.- Caudal del aire de entrada

La relación importante se basa en que el caudal de aire en relación con la sección de la malla donde se encuentra el lecho de producto se tiene que mantener constante. Si el resto de variables geométricas del recipiente y del cuerpo de fluidificación se ha escalado proporcionalmente, basta con mantener constante la relación de caudal de aire de entrada versus la sección del lecho para garantizar una velocidad de fluidificación proporcional.

$$C_1 = \frac{sec_1}{sec_2} \times C_2 \qquad \text{(Ec. 3)}$$

Donde:

C_1: Caudal de aire de entrada industrial (m^3/h)
C_2: Caudal de aire de entrada piloto (m^3/h)
Sec_1: Sección lecho industrial (m^2)
Sec_2: Sección lecho piloto (m^2)

5.3.- Caudal de pulverización y presión de pulverización

La relación entre el caudal de pulverización entre escalas está directamente relacionada con el aumento de caudal del aire de entrada mediante la siguiente

relación, suponiendo que la temperatura y la humedad del aire de entrada sea constante:

$$S_1 = \frac{C_1}{C_2} \times S_2 \qquad \text{(Ec. 4)}$$

Donde:
S_1: Caudal de pulverización industrial (mL/min)
S_2: Caudal de pulverización piloto (mL/min)
C_1: Caudal de aire de entrada industrial (m^3/h)
C_2: Caudal de aire de entrada piloto (m^3/h)

En relación con la presión de pulverización lo realmente importante es mantener un tamaño de gotícula constante, por lo que no existe una relación lineal de escalado. Habitualmente a escala piloto se trabaja a presiones 2 a 3 bar, pasando a escala industrial a presiones de 3 a 5 bar. La presión a escala industrial dependerá del número de boquillas incluidas así como de las dimensiones del equipo industrial.

5.4.- Temperatura y humedad del aire de entrada

La experiencia demuestra que para conseguir en diferentes equipos una misma temperatura de aire en el recipiente de producto, es necesario ajustar diferentes temperaturas de aire de entrada.

Es por ello fundamental el control en proceso de esta variable y tener dimensionado adecuadamente el dispositivo calefactor respecto al caudal de aire de entrada escalado.

En relación con la humedad, y tal y como se ha comentado anteriormente, existen equipos de deshumidificación (por agua fría o membrana rotativa) que permiten el control en proceso de la humedad del aire de entrada con objeto de asegurar la consistencia del proceso respecto a esta variable.

6.- EJEMPLO PRÁCTICO DE UN ESTUDIO DE ESCALADO (15 A 150 KG)

A continuación se describe un ejemplo práctico de un estudio de escalado partiendo de un proceso de granulación a escala piloto con un tamaño de lote de 15 Kg.

Las condiciones iniciales se relacionan en la tabla e.

A partir del tamaño de lote objetivo (150 kg) y considerando una densidad media del producto de 0,8 g/mL, se puede buscar el volumen total del recipiente del equipo industrial.

$S_{ind} = V \times 0{,}8 \times BD$
$150 = V \times 0{,}8 \times 0{,}8$; **V = 234 L**

Este volumen permite conocer el modelo de equipo que se ajusta al tamaño de lote objetivo y por tanto permite conocer la sección inferior del recipiente (0,77 m^2) a partir de la cual se puede calcular el caudal de aire de entrada necesario.

$$C_1 = \frac{sec_1}{sec_2} \times C_2$$

C1 = 0,77/0,06 x 300 = **3.850 m^3/h**

CONDICIONES	PILOTO	FACTOR	INDUSTRIAL TEÓRICO	INDUSTRIAL REAL
Tamaño de lote	15 kg		150 kg	
Sección recipiente	0,06 m-		0.77 m-	
Caudal de aire	300 m·/h			
Número de boquillas	1		3	
Caudal pulverización	100 g/min			
Presión pulverización	2.5 bar			
Temperatura aire entrada	55 °C			
Tiempo del proceso	60 min			
Diámetro boquilla	1.0 mm		1.0 mm	
Humedad aire entrada	7.5 g/Kg		7.5 g/Kg	

Tabla e

Conocido el caudal de aire de entrada y el tamaño de lote, debe buscarse el caudal de pulverización proporcional

$$S_1 = \frac{C_1}{C_2} \times S_2$$

S_1= 3.850/300 x 100 = **1283 g/min**

Para este caudal no es posible mantener el tamaño de gota constante, por lo que se ha de reducir el caudal a 300 g/min, teniendo en cuenta que el número de boquillas es de 3.

En la tabla (Tabla f) se relacionan comparativamente los resultados obtenidos en el escalado teórico de las variables.

Los datos obtenidos deben tomarse como una primera aproximación que deberá ser ajustada en base a las primeras pruebas que se realicen en el equipo industrial, pero sirven para tener una idea aproximada muy útil cuando se inicia un estudio de escalado.

Como se puede observar de la tabla f el tiempo de proceso se ha más que triplicado con respecto al tiempo del lote piloto, aspecto que normalmente resulta inaceptable a nivel de producción.

Como se ha comentado con anterioridad, para reducir este tiempo, aparte de aumentar el número de boquillas, se puede aumentar la presión de pulverización.

En la tabla g se comparan los valores obtenidos teóricamente con los valores que se utilizaron para hacer con éxito el escalado, donde se puede observar que para mantener el tamaño de gotícula constante se subió la presión de pulverización a 5 bar, permitiendo reducir el tiempo de proceso en más de la mitad.

Tabla f

CONDICIONES	PILOTO	FACTOR	INDUSTRIAL TEÓRICO	INDUSTRIAL REAL
Tamaño de lote	15 kg	x 10	150 kg	150 kg
Sección recipiente	0.06 m^2	x 13	0.77 m	0.77 m
Caudal de aire	300 m^3/h	x 13	3.850 m^3/h	
Número de boquillas	1	x 3	3	
Caudal pulverización	100 g/min	x 3	300 g/min	
Presión pulverización	2.5 bar	--	2.5 bar	
Temperatura aire entrada	55 °C	--	55 °C	
Tiempo del proceso	60 min	--	200 min	
Diámetro boquilla	1.0 mm	--	1.0 mm	1.0 mm
Humedad aire entrada	7.5 g/Kg	--	7.5 g/Kg	7.5 g/Kg

(1) Al aumentar la sección x13, el caudal teórico también

(2) El número de boquillas pasa a 3 (se podría pensar también en 6) para disminuir el tiempo de proceso.

(3) Si no variáramos nada más el caudal sólo lo podríamos aumentar x3 para mantener el tamaño de gota constante.

(4) Tiempos calculados para una solución que contiene un 25% de productos sólidos y donde se pulveriza un 10% (m/m)

Por último y para resumir, debe tenerse en cuenta que el éxito del escalado depende en gran medida de la robustez del proceso, así como de conocer las variables que tienen una mayor influencia en las características finales del producto.

Esta robustez depende directamente del estudio previo de las variables críticas en la fase de desarrollo, por lo que los lotes de laboratorio han de ser reproducibles, ya que si no la reproducibilidad de los lotes industriales está más que comprometida.

Tabla g

CONDICIONES	PILOTO	FACTOR	INDUSTRIAL TEÓRICO	INDUSTRIAL REAL
Tamaño de lote	15 kg	x 10	150 kg	150 kg
Sección recipiente	0,06 m-	x 13	0.77 m-	0.77 m-
Caudal de aire	300 m·/h	x 13	3.850 m·/h	4.000 m·/h
Número de boquillas	1	x 3	3	3
Caudal pulverización	100 g/min	x 3	300 g/min	800 g/min
Presión pulverización	2.5 bar	--	2 5 bar	5 bar
Temperatura aire entrada	55 °C	--	55 °C	50 °C
Tiempo del proceso	60 min	--	200 min	76 mln
Diámetro boquilla	1.0 mm	--	1.0 mm	1.0 mm
Humedad aire entrada	7.5 g/Kg	--	7.5 g/Kg	7.5 g/Kg

(5) Se aumenta la presión de pulverización x2 para poder mantener el mismo tamaño de gota a un caudal más alto (800 g/min).
(6) Para compensar el exceso de capacidad de secado (x13) en comparación con el caudal de líquido (x8) se disminuye la temperatura de entrada a 50 °C para mantener una relación constante.
(7) Tiempos calculados para una solución que contiene un 25% de productos sólidos y donde se pulveriza un 10% (m/m).
(8) Se corrige a 4.000 m·/h para compensar el ligero aumento de la altura del lecho

Los estudios de desarrollo deben determinar también el rango de las diferentes variables (design space) -tal y como se indica en la ICH Q8 (Pharmaceutical Development)-, que permiten conseguir los objetivos buscados.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Metha, A. "Scale up considerations in the fluid bed process for Controlled Release products". Pharm. Tech, 1988.

- Jones, D "Air Suspension Coating" Pharm. Tech 1988

- Eichler, K "Principles of fluid bed processing". Glatt GmbH Process Technology, 1989

- Luy, B , Hirschfeld, P,. Leuenberge, H "Granulation and drying in vacuum fluid bed systems". Drugs made in Germany, Vol 32, n 2, 63-70, 1989.

- Jones, D. "Fluidized bed processing and drying". Pharm. Engineering. March, 1991.

- Niro Pharma Systems. "Current issues and Troubleshooting Fluid Bed Granulation". Pharmaceutical Technology Europe. 1998.

- Bauer. Kurt H. "Technische Innovationesn auf del Wirbelschicht- und Fliessbett-Gebiet". Die pharmazeutische Industrie, nº 62, 2000.

- Salazar, R., Rivero, X. "Estudios de desarrollo farmacéutico". Tecnología Farmacéutica. Ed. R. Salazar. Romargraf. 2003.

- Lerín, I.. Salazar, R. "Diseño de instalaciones y equipos para la fabricación industrial de productos sólidos". Tecnología Farmacéutica. Ed. R. Salazar. Romargraf, 2003.

- Cusco. J "Secado en la Industria Farmacéutica" Tecnologia Farmacéutica. Ed: R. Salazar Romargraf. 2003.

- Hall. Harlan S "Scaling of fluid bed coating". Business briefing: Pharmatech. 2004

- Parikh, Dilip M. "Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology" 2nd Editlon Volume 154. Taylor and Francis Group, 2005.

- Mattes. Robert A. "In-line Process Analysis of Residual Moisture in a Fluid Bed Granulator-Dryer using NIR Spectroscopy, 2005.

- Levin. Michael. "Pharmaceutical Process Scale Up" 2nd Editlon Volume 157. Taylor and Francls Group. 2006.

TEMA 5.- EQUIPOS DE EXTRUSIÓN Y ESFERONIZACIÓN. DESCRIPCIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ESTUDIO DEL DISEÑO. FUNCIONAMIENTO

Tico Grau, Josep Ramón & Miñarro Carmona, Montserrat

1.- Introducción **159**
2.- Extrusores. Tipos de extrusores **160**
2.1.- Extrusores de tornillo **160**
2.1.1.- Características generales **160**
2.1.2.- Extrusor de tornillo único **162**
2.1.3.- Co-mezclador **164**
2.1.4.- Extrusor de doble tornillo **164**
2.1.5.- Extrusores de tamiz **164**
2.1.6.- Extrusores de cilindros o rodillos **165**
3.- Esferonizador **166**
3.1.- Esferonizadores con aire **168**
3.2.- Parámetros críticos del proceso **169**
3.2.1.- Velocidad del disco **169**
3.2.2.- Volumen de carga del tambor **169**
3.2.3.- Geometría de las ranuras del disco **170**
3.2.4.- Diámetro del disco **170**
3.2.5.- Tiempo de retención **170**
4.- Bibliografía **171**

1.- INTRODUCCIÓN

Se ha de recordar que en la fabricación de gránulos, comprimidos y minigránulos (pellets), uno de lo sistemas alternativos es la elaboración por Extrusión- Esferonización. Se basa en elaborar una mezcla previa y amasada de los polvos, seguida de un proceso de extrusión de la masa húmeda a través de aparatos extrusores que fuerzan a la masa a pasar por orificios (tamices de diámetro determinado), formándose un granulado vermiforme, compacto (llamado magdaleon), que se corta automáticamente, en la longitud prevista, cayendo los gránulos cortados en el aparato esferonizador, que redondea estas partículas. Posteriormente el secado de los gránulos redondeados se puede realizar en un secador de lecho fluido.

Este sistema de granulación aporta en algunos casos mejor estabilidad del producto y mejor rendimiento que los sistemas tradicionales y aún comparados con los equipos más modernos. Por tanto, al iniciar un proceso de desarrollo, se ha de comparar este sistema de elaboración con los otros. También se ha de tener en cuenta que usualmente se utilizan para dosis de principio activo superiores a 30 mg.

No se debe olvidar que existen numerosas patentes que utilizan estos equipos para la obtención de formas sólidas de liberación modificada.

2.- EXTRUSORES. TIPOS DE EXTRUSORES

Los extrusores de uso farmacéutico se están convirtiendo hoy día en un utillaje común para procesos continuos de mezclas de fármacos con otros excipientes para formas farmacéuticas sólidas y películas transdérmicas, así como para granulación húmeda. En la extrusión por fusión, que ha sido utilizada durante mucho tiempo en la industria plástica, los excipientes se funden y mezclan con el principio activo para posteriormente bombearlo a través de una matriz. Por el contrario, la granulación húmeda se refiere al proceso de materiales finamente pulverizados mezclados con líquidos para dar lugar a unas características morfológicas determinadas que facilitan la producción y consecución de comprimidos u otras formas sólidas.

2.1.- EXTRUSORES DE TORNILLO

2.1.1.- Características generales

Dentro de cualquier extrusor se lleva a cabo un número de procesos básicos que incluyen la alimentación, fundido o no, mezclado, descarga, matriz de desarrollo y presión. El motor facilita el proceso de extrusión mediante la rotación del tornillo que imparte cizalla y energía dentro del extrudido. Normalmente se emplean velocidades variables. El dentado reduce la velocidad del motor hasta las rotaciones por minuto del tornillo deseadas mientras el par las multiplica. En el caso de extrusores de doble tornillo, la distribución del dentado mantiene la temporización angular de los dos tornillos y absorbe la carga de empuje del conjunto.

Un término común empleado en extrusión es la relación longitud- diámetro, o L/D. Esto es la longitud del tornillo dividido por el diámetro. De este modo un extrusor que tiene una longitud de 1.000 mm con un diámetro de 25 mm tiene un L/D 40:1. Las longitudes más comunes se encuentran en el intervalo 24:1 a 40:1. Los extrusores de un tornillo son generalmente 36:1 L/D o menores. Los extrusores de doble tornillo reticulado pueden configurarse hasta 60:1 L/D y los no reticulados pueden ser 1.001 L/D o mayores. El tiempo de residencia del extrusor se encuentra generalmente entre 10 segundos y 10 minutos.

Otro término común incluye el diámetro externo del tornillo (OD). Así cuando se refiere a un extrusor de 20 mm, indica el diámetro externo del tornillo para uno de tornillo simple o el diámetro de cada tornillo para un aparato de doble tornillo. El diámetro interno, o ID, es el OD menos la profundidad de las alas. Las relaciones comparativas OD/ID determinan el volumen libre disponible en un extrusor.

Un importante factor de diseño en cualquier extrusor es el canal o profundidad de las alas. Un canal profundo aumenta el volumen libre en la máquina. Se ha observado que una gran profundidad de las alas en la zona de alimentación disminuye la sección del eje del tornillo y limita la transmisión de par. En el diseño de cualquier extrusor es importante encontrar el equilibrio óptimo entre el volumen libre y el par, lo que influye directamente en la tasa de rendimiento alcanzada, así como en la energía de transferencia hacia los materiales.

Los cilindros de los extrusores (simples o dobles) pueden ser de una pieza o modulares. La sección cruzada del cilindro de un extrusor de tornillo simple presenta un agujero circular, mientras que un extrusor doble tornillo se caracteriza por una apertura en forma de 8. La superficie interior del cilindro está templada. El cilindro está realizado en acero inoxidable de alta calidad y toda la línea se fabrica con materiales resistentes a la corrosión.

El tornillo es, generalmente, la parte más importante de un extrusor. Su diseño diferencia los procesos que el extrusor puede realizar y, además, determina la calidad del material extrudido. Como los cilindros, los tornillos pueden ser de una pieza o segmentados. Los tornillos segmentados permiten procesos más versátiles, pero pueden tener problemas de limpieza en un entorno de "Buenas Prácticas de Fabricación". Los tornillos de una pieza deben seleccionarse para minimizar los problemas de limpieza asociados al desmontaje de los elementos del tornillo segmentado (figura 5.1).

Una condición fundamental para la viscosidad del material y las reacciones químicas que se producen en el interior es la temperatura y el rendimiento de transferencia de masa. El cilindro del extrusor normalmente se calienta, lo que puede hacerse por varios métodos. Normalmente esta calefacción se produce eléctricamente, pero también puede calentarse mediante un líquido tal como agua tratada, aceite o siliconas.

Figura 5.1. Esquema de un extrusor.

2.1.2.- Extrusor de tornillo único

El extrusor de tornillo único es el más simple y el más utilizado en el mundo. Un tornillo gira en el interior del cilindro, lo que facilita un amplio abanico de procesos por medio de varios diseños de tornillo (figura 5.2).

Figura 5.2. Extrusor de tornillo único.

Estos extrusores son sistemas continuos con bombas que generan alta presión para materiales viscosos. Se utilizan para pelletizar sólidos con geometría regular, tales como esferoides o cilindros.

El tornillo trabaja mediante un motor de velocidad variable. El motor produce una transmisión que incrementa el par y disminuye la velocidad del tornillo. La presión generada por la mezcla viscosa es bombeada hacia la matriz.

El cilindro tiene normalmente tres o más zonas de calefacción para aumentar la temperatura hasta la requerida. Cuando la temperatura del proceso aumenta por encima de la misma, el cilindro se enfría por aire o mediante un líquido refrigerante.

Además de los controles del motor y temperatura, existen otras lecturas del proceso: presión, temperatura de fusión y, algunas veces, viscosidad. La presión se mide normalmente al final del cilindro y la temperatura y viscosidad, entre el cilindro y la matriz.

El rendimiento del extrusor es una función del diámetro de tornillo más que de cualquier otra variable.

En la mayoría de extrusores de tornillo único, el transporte de sólidos empieza en la tolva donde se carga el material. De manera ideal el material fluye libremente y cae consistentemente desde la tolva hasta el canal del tornillo por medio de la gravedad. Los materiales con un ángulo de reposo inferior a 45 °C se considera que fluyen libremente y son adecuados para la extrusión. Ángulos de reposo muy superiores tienen tendencia a compactarse en la tolva y pueden causar problemas durante el proceso de extrusión.

El arqueado es la unión física del material en un arco natural cuando el material se mueve dentro de la tolva o a través de la apertura del cilindro por en-

cima del tornillo. El tamaño de la abertura hacía el tornillo es importante, ya que para un mismo tamaño de material, una abertura mayor produce menos probabilidad de arqueado. Para romper estos arcos se emplean agitadores mecánicos (figura 5.3).

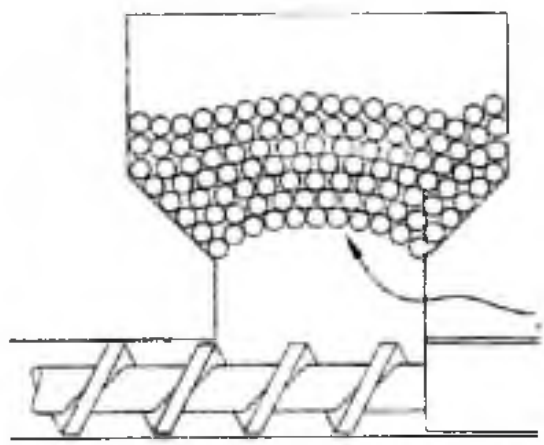


Figura 5.3. Esquema de un agitador mecánico.

Si se emplean mezclas de componentes físicamente muy diferentes, tales como un biopolímero y un fármaco, los materiales individuales pueden separarse debido al movimiento del tornillo y la vibración propia del extrusor. De esta manera, un material (un componente de flujo libre o un material único con un amplio intervalo de tamaño) podría fluir preferentemente hacia el tornillo, mientras que el otro componente se acumularía en la tolva. Esto cambiaría el porcentaje de componentes que entran en el tornillo y el flujo de masa en el tornillo del extrusor. Las tolvas volumétricas y gravimétricas pueden resolver el problema cargando cada componente separadamente, así como poniendo especial atención a la preparación y calidad de la premezcla.

Después de que el material deja la tolva, entra en el canal del tornillo y empieza el transporte de sólidos en el mismo. Normalmente, el canal es de una profundidad uniforme en esta parte del tornillo.

Los materiales con flujo libre compuestos por esferas perfectas (3 mm de diámetro) pueden colocarse en el mismo número de esferas en la primera hendidura del tornillo. Los pellets se colocan ordenadamente rellenando el tornillo. Esto es altamente ventajoso ya que el objetivo es tener un proceso continuo y estable.

En la práctica, los materiales no son esferas verdaderas (varían del orden de ± 20% en diámetro y mucho más en peso) y, como no tienen el comportamiento de un material ideal de libre flujo, se produce un llenado caótico. Sin embargo, si el extrusor es al menos dos veces más grande que el minigránulo y las diferencias en las geometrías de los esferoides son relativamente pequeñas, el llenado podrá ser suficientemente consistente para la mayoría de requerimientos.

2.1.3.- Co-mezclador

El co-mezclador es un sistema con tornillo único que difiere significativamente cuando se compara con un extrusor convencional de tornillo único, debido principalmente al movimiento oscilante axial del tornillo. Éste está diseñado como una fijación discontinua con hasta tres interrupciones equidistantes por revolución. Por ejemplo, en la secciones de transporte, sólo hay una interrupción, mientras que en las secciones de mezclado hay tres espacios por revolución. Asimismo, existen filas de clavijas fijas a lo largo de la pared del cilindro en los lugares equivalentes a los de las fijaciones del tornillo. Para impedir interferencias entre el tornillo y las clavijas, hacen un golpe completo hacia delante y a la inversa por revolución.

Las clavijas de mezclado trabajan como un tornillo estático y son parte del tornillo rotatorio.

2.1.4.- Extrusor de doble tornillo

Los tornillos que se utilizan en un extrusor de doble tornillo pueden clasificarse como de transporte, de mezclado y de división (figura 5.4).

Figura 5.4.

2.1.5.- Extrusores de tamiz

Es el extrusor que produce menos presión. El material a extrudir entra por gravedad y es conducido hacia el tamiz mediante las palas de extrusión. Este tipo de extrusores suelen tener dos rotores independientes. El rotor superior tiene palas inclinadas para asegurar una buena mezcla del material y el direccionamiento hacia la parte inferior. El rotor inferior, por su parte, está diseñado con brazos doblados para densificar el material y conducirlo hacia la cesta cilíndrica perforada (figura 5.5).

Es un extrusor que se recomienda para formulaciones sensibles al calor y da lugar a gránulos de baja densidad debido a que el extrudido no está constantemente bajo presión, sino sólo durante el momento de la extrusión.

Los gránulos pueden tener un diámetro entre 0.3 y 3 mm.

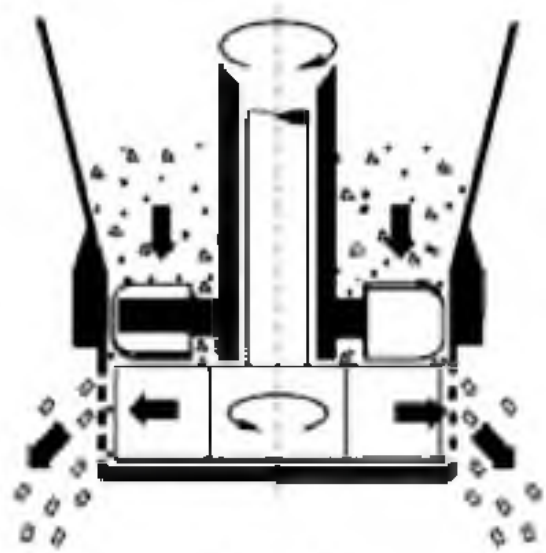


Figura 5.5.

2.1.6.- Extrusores de cilindros o rodillos

Su modo de operar es mediante la aportación del material entre un rodillo y un plato perforado que fuerza a una formulación húmeda a pasar a través de un tamiz. El diseño básico puede variar considerablemente y se puede resumir de la siguiente manera:

- Tipo 1: un anillo perforado gira alrededor de uno o más rodillos instalados dentro de la cámara cilíndrica, cada uno de los cuales gira sobre su eje estacionario. Se pueden utilizar múltiples rodillos para distribuir o equilibrar la fuerza y aumentar la capacidad. Todos los componentes rotatorios giran en la misma dirección. El material se introduce dentro de la superficie interna del anillo perforado y es presionado hacia el exterior mediante los rodillos. La orientación del cilindro perforado es horizontal, aunque en ocasiones con una pequeña inclinación para facilitar la entrada de material.
- Tipo 2: los rodillos están montados en la parte exterior del anillo perforado y el material se introduce a partir de una tolva, ocasionalmente con un tornillo, en la región entre el rodillo y el anillo. El material es extrudido hacia el centro del anillo. El rodillo y el anillo perforado giran en direcciones opuestas. La orientación del anillo es horizontal o un poco inclinada.
- Tipo 3: los rodillos están dentados y perforados, presionando ambos la masa, de forma que el producto sale por los dos cilindros (figura 5.6).

Figura 5.6.

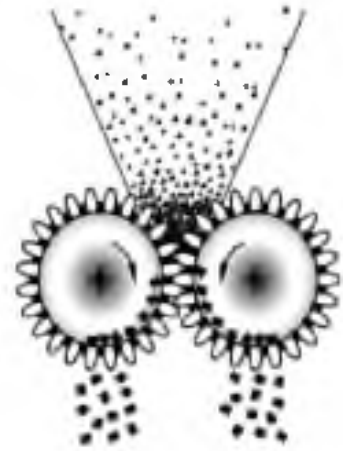


Figura 5.7.

3.- ESFERONIZADOR

Un esferonizador (figuras 5.7 y 5.8) es una maquinaria que consiste en un cilindro hueco vertical con un disco rotatorio horizontal (plato de fricción) localizado en su interior. El extrudido se carga dentro de plato rotatorio y es cortado

en segmentos cortos por contacto con el plato de fricción, por colisión entre las partículas y por colisiones con las paredes. La energía mecánica introducida por las clavijas del plato de fricción se transforma en energía cinética en la forma de un "lecho fluido mecánico", es decir, más o menos una mezcla aleatoria de partículas aéreas moviéndose a alta velocidad. Un proceso más largo puede causar que el extrudido se deforme gradualmente a forma esférica.

Un ciclo de proceso típico consiste en la carga de una determinada cantidad de material, permitiendo el procesamiento del mismo hasta la forma deseada o que el grado de esferonización se consiga, se descargue y se reinicie para el próximo lote. Cambiar el ciclo de proceso implica que cambia el número de colisiones (plato, interparticular y pared), por lo que cambia la forma esperada. El tiempo del ciclo es bastante reproducible y puede ser determinado y pevisto a partir del trabajo de laboratorio.

El componente más importante es el plato de fricción, el cual puede tener variedad de texturas de superficie diseñadas para propósitos específicos. El diseño más común es aquél en el que las ranuras tienen intersecciones de ángulos de 90° entre ellas. Posiblemente, es más eficiente el diseño de plato radial, donde las ranuras emanan del centro como radios de una rueda de bicicleta. El eje más cortante es el perpendicular a la dirección de rotación: con ello se consigue que la transferencia de energía sea mayor. Desgraciadamente, cuanto más alejada esté la ranura del centro, la distancia entre los ejes cortantes es mayor, reduciendo su eficacia.

Otro diseño de plato utiliza un anillo de teflón o de material similar en la parte exterior de la circunferencia del plato para prevenir la acumulación de material en el eje exterior e incrementar el movimiento hacia fuera de las partículas después de chocar contra la pared.

Se emplean además varios auxiliares para acelerar y facilitar el proceso de redondeado, como por ejemplo una tolva de alimentación de polvo, un sistema de limpieza automático, una camisa para calefactar o enfriar la pared y un bafle rotatorio. La tolva de alimentación de polvo se emplea tanto cuando el contenido de humedad del extrudido es demasiado alto como cuando el material exhibe un comportamiento tixotrópico. El polvo recubre la parte exterior de las partículas y absorbe cualquier humedad que podría migrar a la superficie de las partículas durante la esferonización. Este polvo también reduce la tendencia de las partículas a pegarse entre ellas después de la colisión y formar un aglomerado. El polvo podría ser un componente de la formulación o un recubrimiento subsiguiente o, al menos, ser compatible, ya que queda retenido en la partícula.

En algunos casos, el producto podría empezar a engancharse sobre las paredes debido a la acumulación de humedad o a un disolvente orgánico. La camisa puede emplearse para elevar la temperatura de dentro de la pared y eliminar la humedad. El secado del producto por la camisa es bajo, ya que hay poco rendimiento de transferencia de calor desde la pared a la partícula. Para productos termolábiles, enfriar la pared podría ayudar a eliminar el calor generado por el proceso.

Como la viscosidad, plasticidad y tendencia a engancharse son propiedades dependientes de la temperatura, la posibilidad de controlar la temperatura de la pared mediante la camisa puede ser útil en el control de proceso.

El sistema de limpieza automático es simplemente un cepillo al final de un cilindro hidráulico que se extiende hacia abajo y contacta con el plato periódicamente.

Figura 5.8.

El bafle consiste en varios brazos con hojas que giran en el mismo eje del plato de fricción, pero en dirección opuesta. Los bafles se colocan muy próximos a la pared y al plato de fricción. Se puede colocar un bafle móvil para aumentar la agitación limpiando la pared y direccionando el producto para un mejor contacto con el plato de fricción. Un bafle montado a través de la parte superior del plato puede dirigir el material hacia el plato, lo que causará una fractura del extrudido más uniforme y una esferonización más rápida.

3.1.- ESFERONIZADORES CON AIRE

Se puede introducir aire seco por debajo del plato para eliminar parte de la humedad superficial de las partículas; esto permite a los gránulos deslizarse a través de ellos más fácilmente y facilitar la fluidificación mecánica inducida (figura 5.9).

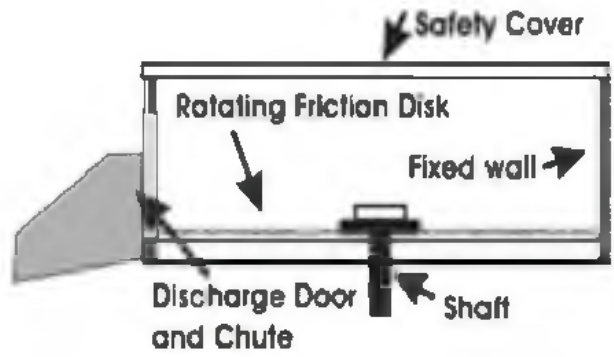


Figura 5.9.

3.2.- PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO

3.2.1.- Velocidad del disco

Existe una velocidad y carga óptima del disco para cada diámetro del mismo. Un impulso demasiado bajo puede provocar que el extrudido no densifique suficientemente o que no se formen esferas, mientras que un impulso demasiado alto (por carga baja o velocidad de disco demasiado alta) puede provocar un exceso de presión sobre los gránulos, compresión de partículas extrañas en los gránulos, porosidad mínima o fractura de los gránulos.

La velocidad de rotación ideal para disco de diámetros inferiores a 500 mm se encuentra entre 200 y 1.000 rpm. A mayor velocidad, más energía adquiere la partícula, lo que da lugar a una mayor fuerza durante la colisión. La velocidad óptima depende de las características del producto utilizado y el tamaño de partícula. En general, las partículas pequeñas requieren mayores velocidades, mientras que las partículas más grandes requieren velocidades inferiores. En la práctica, la velocidad óptima se determina mediante experimentación. Generalmente, lo mejor es empezar a alta velocidad y utilizar velocidad más baja en la fase final del proceso.

3.2.2.- Volumen de carga del tambor

El volumen de carga óptima depende tanto del tamaño de la máquina como de las características del producto. Existe un tamaño de lote óptimo a introducir dentro de la cámara del esferonizador que producirá la más estrecha distribución de partículas y las mejores esferas. Un volumen de carga típico para una máquina con un diámetro de disco de 380 mm es aproximadamente 4 litros, dependiendo de la densidad del material. Un incremento del tamaño de lote aumenta la dureza de las esferas y el alisamiento de la superficie del gránulo.

3.2.3.- Geometría de las ranuras del disco

Tanto el tramado radial como el cruzado funcionan con eficacia, aunque el disco radial tiene una acción más suave y más controlada, pero no es apropiado para discos de gran diámetro.

El patrón más común de ranuras para discos de esferonización es el diseño de tramado cruzado, donde la superficie de procesado está cubierta con una rejilla de pirámides truncadas. Generalmente, extrudidos de hasta 0.8 mm de diámetro se procesan en un plato de 3 mm, mientras que se emplean platos de 3 mm para extrudidos de hasta 3 mm de diámetro.

Los discos con diseño radial se emplean para acciones más suaves sobre el material a esferonizar.

3.2.4.- Diámetro del disco

La velocidad periférica (relacionada con el diámetro del disco) es la mayor influencia en el proceso de esferonización. Así, con velocidad periférica constante se pueden comparar cargas desde 0.5 a 25 kg. El número de revoluciones puede emplearse para predecir el escalado.

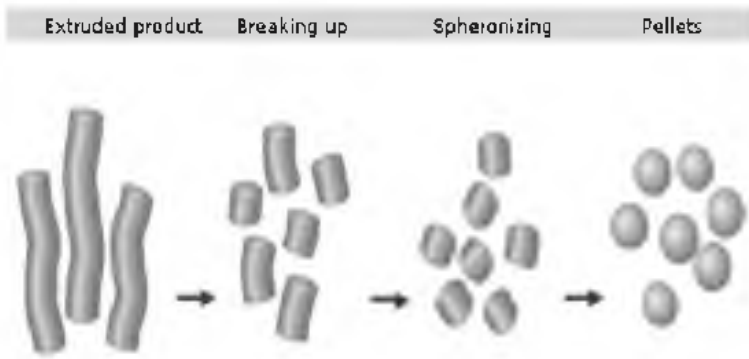


Figura 5.10. Proceso de formación de minigránulos.

3.2.5.- Tiempo de retención

El tiempo de retención en el proceso de esferonización para obtener esferas es desde 3 a 8 minutos. Sin embargo, este valor se determina mejor llevando a cabo ensayos simples sobre cada producto específico. Generalmente, un mayor tiempo de esferonización da lugar a esferas más perfectas a expensas de crear más polvo. Los ejes de los gránulos cilíndricos son los más sensibles

a romperse y generar polvo durante el proceso. Por el contrario, un tiempo bajo de esferonización reduce la cantidad de polvo significativamente.

Si el objetivo es reducir el polvo y no necesariamente obtener esferas perfectas, entonces un tiempo corto de proceso es suficiente para romper los extrudidos largos en pequeños segmentos y redondear los ejes.

4.- BIBLIOGRAFÍA

- Ghebre-Sellassie, I. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Pharmaceutical pelletization Technology. Marcel Dekker, Inc. New York and Basel. 1989.

- Baert, L.; Remon, JP; Elbers, JAC.; Van Bommel EMG. "Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder International Journal of Pharmaceutics 99 (1): 7-12. 1993"

- Hellén, L.; Yliruusi, J.; Merkku, P; Kristoffersson, E. "Process variables of instant granulator and spheroniser: I Physical properties of granules, extrudate and pellets International Journal of Pharmaceutics. 96 (1-3): 197-204 1993"

- Vervaet, C.; Baert, L ; Remon, JP. "Extrusion-spheronisation A literature review" International Journal of Pharmaceutics. 116 (2): 131-146 1995.

- Newton, JM.; Chapman, SR.; Rowe, RC. "The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation. International Journal of Pharmaceutics, 120 (1). 101-109. 1995.

- Rodríguez Gómez, AM, Anguiano Igea, S., Otero Espinar, J. *et al:* "Obtención de pelets por extrusión-esferonización". Industria Farmacéutica: 43-49. 1997.

- Schmidt, C., Lindner, H., Kleinebudde, P. "Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. I. Influence of formulation variables". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 44 (2). 169-176. 1997

- Schmidt, C.; Kleinebudde, P. "Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. Part II: influence of process variables". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 45 (2): 173-179. 1998.

- Sousa, JJ.; Sousa, A.; Podczeck, F.; Newton, JM. "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization" International Journal of Pharmaceutics. 232 (1-2): 91-106. 2002.

- Ghebre-Sellassie, I.; Martin, C. "Drugs and the Pharmaceutical Sciences Pharmaceutical Extrusion Technology". Marcel Dekker, Inc New York and Basel. 2003

- Fekete, R., Ja o, I.; Peciar, M., Molnár, A. "Influence of rotor on extrusion pressure". Powder Technology. 141 (3): 210-218. 2004.

- Botten, AJ.; Burbidge, AS., Blackburn, S. "A model to predict the pressure development in single screw extrusion". Journal of Materials Processing Technology. 135 (2-3). 284-290. 2003.

- Wilson. DI., Rough. SL Chapter 3 "Extrusion—spheronisation". Handbook of Powder Technology. 11: 189-217. 2007.

- Reitz. C., Kleinebudde, P. "Spheronization of solid lipid extrudates". Powder Technology. 189 (2). 238-244. 2009.

C.- CUALIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS

TEMA 6.- CUALIFICACIÓN DE UN EQUIPO DE RECUBRIMIENTO. PAN COATING

Amela Navarro, Joaquín

1.- Protocolo de cualificación de la instalación (IQ) de una unidad de recubrimiento Glatt PC-1500 177
1.1.- Objetivo de la cualificación 177
1.2.- Responsabilidades 177
1.3.- Descripción del equipo 179
1.4.- Procedimiento 181
1.5.- Criterios de aceptación 181
1.6.- Conclusiones 182
1.7.- Referencias 182
1.8.- Registro de desviaciones 182
1.8.1.- Objetivo 182
1.8.2.- Metodología 182
1.9.- Anexo: certificado de cualificación IQ 183
2.- Protocolo de cualificación operacional (OQ) de una unidad de recubrimiento Glatt PC-15009 185
2.1.- Objetivo de la cualificación 186
2.2.- Responsabilidades 186
2.3.- Descripción del equipo 186
2.4.- Análisis funcional 187
2.5.- Comprobación de los parámetros de seguridad 189
2.5.1.- Objetivo 189
2.5.2.- Equipo 189
2.5.3.- Metodología 189
2.5.4.- Criterios de aceptación 190
2.5.5.- Matriz de registro (I) 190
2.5.6.- Matriz de registro (II) 191
2.6.- Comprobación de la temperatura del aire de pre-entrada 192
2.6.1.- Objetivo 192
2.6.2.- Equipo 192
2.6.3.- Metodología 192
2.6.4.- Criterios de aceptación 192
2.6.5.- Matriz de registro 193
2.7.- Comprobación de la humedad relativa del aire de entrada 193
2.7.1.- Objetivo 193
2.7.2.- Equipo 193
2.7.3.- Metodología 194
2.7.4.- Criterios de aceptación 194
2.7.5.- Matriz de registro 194
2.8.- Comprobación de la temperatura del aire de entrada 195
2.8.1.- Objetivo 195
2.8.2.- Equipo 195
2.8.3.- Metodología 195
2.8.4.- Criterios de aceptación 195

2.8.5.- Matriz de registro 196
2.9.- Comprobación del caudal del aire de entrada 196
2.9.1.- Objetivo 196
2.9.2.- Equipo 197
2.9.3.- Metodología 197
2.9.4.- Criterios de aceptación 198
2.9.5.- Matriz de registro 198
2.10.- Comprobación de la presión de la suspensión 199
2.10.1.- Objetivo 199
2.10.2.- Equipo 199
2.10.3.- Metodología 199
2.10.4.- Criterios de aceptación 199
2.10.5.- Matriz de registro 200
2.11.- Comprobación de la presión de pulverización 200
2.11.1.- Objetivo 200
2.11.2.- Equipo 200
2.11.3.- Metodología 201
2.11.4.- Criterios de aceptación 201
2.11.5.- Matriz de registro 201
2.12.- Comprobación de la temperatura del aire de salida 202
2.12.1.- Objetivo 202
2.12.2.- Equipo 202
2.12.3.- Metodología 202
2.12.4.- Criterios de aceptación 202
2.12.5.- Matriz de registro 203
2.13.- Comprobación del indicador de la presión diferencial 203
2.13.1.- Objetivo 203
2.13.2.- Equipo 203
2.13.3.- Metodología 204
2.13.4.- Criterios de aceptación 204
2.13.5.- Matriz de registro 204
2.14.- Comprobación del indicador de la presión diferencial de los filtros 205
2.14.1.- Objetivo 205
2.14.2.- Equipo 205
2.14.3.- Metodología 205
2.14.4.- Criterios de aceptación 205
2.14.5.- Matriz de registro 206
2.15.- Comprobación del caudal de la suspensión 206
2.15.1.- Objetivo 206
2.15.2.- Equipo 206
2.15.3.- Metodología 207
2.15.4.- Criterios de aceptación 207
2.15.5.- Matriz de registro 207
2.16.- Comprobación del filtro absoluto 208
2.16.1.- Objetivo 208
2.16.2.- Equipo 208
2.16.3.- Metodología 208
2.16.4.- Criterios de aceptación 208
2.16.5.- Matriz de registro 209
2.17.- Comprobación de la velocidad de giro del bombo 209
2.17.1.- Objetivo 209
2.17.2.- Equipo 209
2.17.3.- Metodología 210
2.17.4.- Criterios de aceptación 210
2.17.5.- Matriz de registro 210
2.18.- Comprobación del sistema de limpieza 210

2.18.1.-Objetivo 210
2.18.2.- Equipo 211
2.18.3.- Metodología 211
2.18.4.- Criterios de aceptación 211
2.18.5.- Matriz de registro 211
2.19.- Conclusiones 212
2.20.- Referencias 212
2.21.- Registro de desviaciones 213
2.21.1.- Objetivo 213
2.21.2.- Metodología 213
3.- Anexo. Certificado de cualificación de OQ 214
4.- Bibliografía 215

1.- PROTOCOLO DE CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ) DE UNA UNIDAD DE RECUBRIMIENTO GLATT PC-1500

1.1.- OBJETIVO DE LA CUALIFICACIÓN

El objetivo de la Cualificación de Instalación (IQ) es asegurar que la Instalación ha sido realizada de acuerdo al diseño y siguiendo los criterios adecuados.

Además se ha de determinar de forma segura que el equipo y sistemas auxiliares funcionan dentro de los límites y tolerancias establecidas y documentadas.

1.2.- RESPONSABILIDADES

El/la Sr./Sra. XXXXX (Técnico de IP) es responsable de la redacción, certificación y documentación de la cualificación.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Jefe de QA) es responsable de revisar que las actividades y documentación se realicen según las normas GMP.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Jefe de IP) es responsable de la supervisión de las tareas realizadas.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Jefe de F) es responsable de la supervisión de las tareas realizadas, de la aprobación de la documentación y del archivo de la documentación generada.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Director de P) es responsable de la supervisión de las tareas realizadas y la aprobación de los documentos.

LOGO	PROTOCOLO E INFORME DE CUALIFICACIÓN DE INSTALACIONES (IQ)	Protocolo N : IQ-F-XXX Edición. XX (X-) Fecha: XX-XX-XX Página. 1 de 10
Departamento: F	Sección. Recubrimiento	Código. XXXX
Equipo / Instalación. **SISTEMA DE RECUBRIMIENTO GLATT PC-1500**		

☐ Primera cualificación ☐ Recualificación

Motivo de la recualificación:

Grupo de cualificación:

XXXXX	(Técnico validaciones Ingeniería y Proyectos. IP)
XXXXX	(Jefe Garantía de Calidad: QA)
XXXXX	(Jefe Ingeniería y Proyectos. IP)
XXXXX	(Jefe Fabricación: F)
XXXXX	(Director de Producción. P)

Realizado por: XXXXX (IP)	Realizado por. XXXXX (QA)	Realizado por: XXXXX (IP)	Aprobado por: XXXXX (F)	Aprobado por. XXXXX (IP)
Fecha.	Fecha:	Fecha.	Fecha:	Fecha:

1.3.- DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

La instalación se compone de diferentes elementos:

- Bombo de recubrimiento
- Sistema de aire de entrada
- Sistema de dosificación de solución de recubrimiento
- Sistema de limpieza (CIP)
- Sistema de aire de salida
- Sistema de control

El bombo de recubrimiento Glatt, modelo PC-1500, es un equipo diseñado para el recubrimiento de comprimidos mediante cubierta de sacarosa o de film, por medio de múltiples boquillas de pulverización.

Los paneles de las paredes laterales, que aíslan el bombo, pueden abrirse hacia arriba, de forma que permiten la inspección desde fuera del bombo. De esta forma se consigue que todas las superficies en contacto con el producto y los componentes internos del bombo sean fácilmente accesibles. La parte de accionamiento y los elementos de rodamiento quedan completamente separados de la zona de proceso.

El diámetro del bombo es de 1.500 mm y tiene un volumen de 594 litros. La capacidad de producción varía entre 215 kg y 538 kg, dependiendo de la forma y volumen de los comprimidos. El bombo posee forma cilíndrica y dispone de aberturas que permiten el paso de aire a su través, de forma que se produzca el secado de los comprimidos. La velocidad de giro del tambor es de 2-12 rpm con alimentación a 60 Hz y de 2-10 rpm si es a 50 Hz.

El sistema de aire de entrada permite ajustar la humedad, la temperatura y el caudal deseados a partir de una batería de frío / calor y del control de apertura / cierre de válvulas. El aire de entrada pasa a través de un filtro absoluto, lo que permite que tras la eliminación de la mayoría de las partículas existentes en el ambiente, el aire posea una muy buena calidad.

El sistema de dosificación del líquido de recubrimiento consta de una serie de pulverizadores que se introducen en el bombo y que por medio de un sistema de recirculación de la suspensión y de aire comprimido es aplicado a los comprimidos en movimiento dentro del bombo.

El sistema de limpieza consta de una serie de boquillas repartidas por el interior del bombo que permiten la limpieza de forma automática. El bombo dispone de una serie de desagües para producir un vaciado de forma cómoda. Se dispone de un depósito de agua para lavado y una bomba que se encarga de la recirculación.

En la salida del aire se encuentra un filtro medioambiental que se encarga de evitar que salga producto al exterior y de que se produzcan contaminaciones no deseadas.

El sistema de control es el encargado de gestionar el buen funcionamiento de todos los elementos descritos y está formado por un ordenador PC en co-

municación con un autómata. La velocidad de giro del bombo es controlada por medio de un variador de velocidad que trabaja según los parámetros introducidos en el programa. El PC es utilizado para la creación de diferentes recetas de fabricación y para el registro del funcionamiento.

El equipo que se describe se encuentra instalado en la planta primera del edificio de Producción exceptuando el acondicionamiento del aire de entrada, el CIP y parte del sistema de control, que se encuentran en el ático del mismo edificio.

CHECK-LIST DOCUMENTACIÓN

Comprobación	**Criterio de aceptación**	**Resultado C / NC**	**Fecha / Firma**
1.- Documentación			
Ficha técnica	Realizada		
Oferta y contrato	Incluida		
Pedido	Incluida		
Albarán / hoja recepción	Incluida		
Factura	Incluida		
2.- Información técnica			
Descripción	Incluida		
Características	Incluida		
Instrucciones (manual operaciones)	Incluida		
Planos de máquina	Incluida		
Esquema eléctrico	Incluida		
Esquema mecánico	Incluida		
Esquema neumático	Incluida		
Despiece	Incluida		
Limpieza	Incluida		
Recambios y lubricantes	Incluida		
Mantenimiento	Incluida		
Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**	
Comentarios:			
Completado por:	Firma :	Fecha :	

CHECK-LIST INSTALACIÓN

Comprobación	**Criterio de aceptación**	**Resultado C / NC**	**Fecha / Firma**
3.- Instalación			
Lugar de instalación	correcto		
Verificación de pre-arranque.			
- Mandos e indicadores	correcto		
- Giro de motor	correcto		
4.- Seguridad			
Conexiones			
- Fluidos	correcto		
- Energías	correcto		
Seguridad eléctrica	correcto		
Estado instalación eléctrica	correcto		
Estado instalación aire comprimido	correcto		
Estado instalación vapor	correcto		
Conexión a tierra	correcto		
Equipos de seguridad / alarmas	correcto		
5.- Calidad del acabado			
El equipo no tiene daños aparentes	correcto		
Resultado final del test	**CUMPLE**		**NO CUMPLE**
Comentarios.			
Completado por.	Firma :		Fecha .

1.4.- PROCEDIMIENTO

La cualificación de la instalación se realizará siguiendo el check-list y los informes de pruebas. En todos ellos se incluyen los criterios de aceptación que deben cumplirse. En caso de no completarse alguno de los puntos o pruebas, se hará constar dicha situación y el equipo de cualificación valorará si es necesario o no el cumplimiento del parámetro. Si alguno de los apartados no procede, se colocará en la casilla de resultado un NP.

1.5.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Se considera que el equipo se encuentra cualificado en cuanto a la IQ si se cumplen los puntos del check-list. En él se definen los criterios de aceptación para cada punto.

1.6.- CONCLUSIONES

El equipo de cualificación valorará la documentación existente y emitirá si procede el certificado de cualificación de instalación (anexo 1).

En caso de desviaciones, se deberá rellenar el registro de desviaciones, analizar la criticidad o no de la incidencia y redactar un informe por cada desviación aparecida donde se indiquen las actuaciones tomadas y los resultados. Posteriormente el equipo de cualificación analizará todos los datos disponibles y emitirá el certificado, si procede.

1.7.- REFERENCIAS

- La cualificación sigue el PNT QA-XX.
- Manuales varios:
- Manual de instrucciones. Transmisor remoto de caudal. Modelo XXXX.
- Instruction manual. XXXX Sensor (Fecha).
- Instruction manual. XXX Model XXXXX (Fecha).

1.8.- REGISTRO DE DESVIACIONES

1.8.1.- Objetivo

Incluir todas las desviaciones, o no conformidades sucedidas a lo largo de la comprobación así como su resolución y consecuencias. En caso de que no existan, se debe hacer constar.

1.8.2.- Metodología

De las fases anteriores se realizará un informe donde se describirán todas las incidencias, no conformidades y desviaciones encontradas.

Toda no conformidad registrada debe ser sometida a la revisión y comentarios por parte del personal técnico y se debe determinar su gravedad según las siguientes categorías:

Categorías	▪ **S** (Significativa). puede afectar a la calidad del producto y debe ser corregida imperativamente. Luego de su corrección se debe realizar nuevamente la verificación para demostrar que es conforme.
	▪ **NS** (No significativa): no afecta a la calidad del producto y puede dejarse sin corregir o corregirse solo parcialmente

Nº	Informe / punto	Categoría S / NS	La decisión de la Categoría S / NS ha sido tomada por:			Fecha Corrección
			Nombre	Fecha	Firma	
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						

1.9.- ANEXO: CERTIFICADO DE CUALIFICACIÓN IQ

Anexo 1. Certificado de cualificación IQ

CERTIFICADO DE CUALIFICACIÓN IQ

Instalación. Sistema de recubrimiento GLATT PC-1500

Protocolo Nº. IQ-F-XXX

Código: XXXX

Sección: Recubrimientos

Revisada toda la documentación disponible y habiendo comprobado que los datos indicados en los check-lists están dentro de los criterios establecidos se considera que el sistema de recubrimiento GLATT PC-1500 está cualificado en cuanto a la IQ

Comentarios:
Información adicional que se adjunta:

LOGO	PROTOCOLO E INFORME DE CUALIFICACIÓN DE OPERACIONES (OQ)	Protocolo N.º OIQ-F-XXX Edición: XXX (X[1]) Fecha: XX-XX-XX Página: 1 de 42
Departamento: F	Sección: Recubrimiento	Código: XXXX
Equipo / Instalación. **SISTEMA DE RECUBRIMIENTO GLATT PC-1500**		

2.- PROTOCOLO DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL (OQ) DE UNA UNIDAD DE RECUBRIMIENTO GLATT PC-15009

☐ Primera cualificación ☐ Recualificación

Grupo de cualificación:

XXXXX	(Técnico validaciones Ingeniería y Proyectos: IP)
XXXXX	(Jefe Garantía de Calidad: QA)
XXXXX	(Jefe Ingeniería y Proyectos: IP)
XXXXX	(Jefe Fabricación: F)
XXXXX	(Director de Producción: P)

Realizado por:	Revisado por.	Revisado por.	Aprobado por:	Aprobado por.
XXXXX (IP)	XXXXX (QA)	XXXXX (IP)	XXXXX (F)	XXXXX (IP)
Fecha.	Fecha:	Fecha.	Fecha:	Fecha:

PROTOCOLO DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL (OQ) DE UNA UNIDAD DE RECUBRIMIENTO GLATT PC-15009

2.1.- OBJETIVO DE LA CUALIFICACIÓN

El objetivo de la Cualificación Operacional (OQ) es verificar el funcionamiento del sistema de recubrimiento GLATT, según lo descrito en la especificación funcional del equipo, que opera de forma adecuada según los criterios de diseño aprobados dentro del rango de su aplicación y con los sistemas de seguridad previstos.

2.2.- RESPONSABILIDADES

El/la Sr./Sra XXXXX (Técnico de IP) es el responsable de la redacción, certificación y documentación.

El/la Sr./La Sra. XXXXX (Jefe de QA) es responsable de la revisión de que las actividades y documentación se realicen según las normas GMP.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Jefe de IP) es responsable de la supervisión de las tareas realizadas.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Jefe de F) es responsable de la supervisión de las tareas realizadas, de la aprobación de la documentación y del archivo de la documentación generada.

El/la Sr./Sra. XXXXX (Director de P) es responsable de la supervisión de las tareas realizadas y la aprobación de los documentos.

2.3.- DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

La instalación se compone de diferentes elementos:

- Bombo de recubrimiento
- Sistema de aire de entrada
- Sistema de dosificación de film
- Sistema de limpieza (CIP)
- Sistema de aire de salida
- Sistema de control

El bombo de recubrimiento Glatt, modelo PC-1500, es un equipo diseñado para el recubrimiento de comprimidos mediante cubiertas de sacarosa o de film por medio de múltiples boquillas de pulverización.

Los paneles de las paredes laterales, que aíslan el bombo, pueden encontrarse abiertos hacia arriba, de forma que permite la inspección desde fuera del bombo. Y así se consigue que todas las superficies en contacto con el producto y los componentes internos del bombo sean fácilmente accesibles. La

parte de accionamiento y los elementos de rodamiento están completamente separados de la zona de proceso.

El diámetro del bombo es de 1.500 mm y posee un volumen de 594 litros. La capacidad de producción varía entre 215 kg y 538 kg, dependiendo de la densidad del producto. El bombo tiene forma cilíndrica y dispone de aberturas que permiten el paso de aire a través, de forma que se pueda realizar el proceso de secado de los comprimidos. La velocidad de giro del bombo es de 2-12 rpm con alimentación de 60 Hz y de 2-10 rpm si es de 50 Hz.

El sistema de aire de entrada permite ajustar la humedad, la temperatura y el caudal deseados a partir de una batería de frío / calor y del control de apertura / cierre de válvulas. El aire de entrada pasa a través de un filtro absoluto, lo que permite que tras la eliminación de las partículas existentes en el ambiente éste posea una muy buena calidad.

El sistema de dosificación para la cubierta de sacarosa o de film polimérico consta de una serie de pulverizadores que se introducen en el bombo y que por medio de un sistema de recirculación de la suspensión y de aire comprimido es aplicado a los diferentes comprimidos.

El sistema de limpieza consta de una serie de boquillas repartidas por el interior del bombo que permiten la limpieza de forma automática. El bombo dispone de una serie de desagües que posibilitan el vaciado de forma cómoda. Se dispone de un depósito de agua para lavado y de una bomba que se encarga de la recirculación.

En la salida del aire se encuentra un filtro medioambiental que se encarga de evitar que salga producto al exterior y que se produzcan contaminaciones no deseadas.

El sistema de control es el encargado de gestionar el buen funcionamiento de todos los elementos descritos y está formado por un ordenador PC en comunicación con un autómata. La velocidad de giro del bombo es controlada por medio de un variador de velocidad que trabaja según los parámetros introducidos en el programa. El PC es utilizado para la creación de diferentes recetas de producción y para el registro del funcionamiento.

Todo el sistema se encuentra instalado en la planta primera del edificio de Producción, exceptuando el acondicionamiento del aire de entrada, el CIP y parte del sistema de control, que se encuentran en el ático del mismo edificio.

2.4.- ANÁLISIS FUNCIONAL

Los parámetros que intervienen en el funcionamiento del equipo pueden ser clasificados como críticos o no críticos (Tabla I y II).

Los parámetros críticos son los que se considera que ejercen influencia directa sobre la calidad del producto final. Los parámetros no críticos son aquéllos que no ejercen influencia directa sobre la calidad del producto final. Sin embargo, algunos de ellos son importantes para un correcto funcionamiento del equipo.

Sólo se comprobarán los parámetros críticos y los parámetros no críticos importantes para un correcto funcionamiento del equipo. Los aparatos que se utilizan en la determinación deben encontrarse calibrados y sus desviaciones hallarse dentro de unos límites aceptables.

Elemento / Parámetro	**Crítico / No crítico**	**Motivo**	**Riesgo**	**Prueba a realizar**
Sistema de seguridad.	Sí	Evitar el funcionamiento en caso de peligro.	Los operarios podrían sufrir daños.	5. Comprobación de los parámetros de seguridad.
Temperatura de pre-entrada de aire.	Sí	Se debe conocer la temperatura del aire antes de tratarla.	Un error en la temperatura puede afectar en la regulación.	6. Comprobación de la temperatura del aire de pre-entrada.
Humedad relativa de entrada.	Sí	Da una indicación del estado de humedad del aire de entrada.	Regulación incorrecta de la humedad	7.Comprobación de la humedad relativa del aire de entrada.
Temperatura de aire de entrada.	Sí	Se debe conocer la temperatura del aire antes de llegar al producto	Una temperatura muy elevada podria dañar el producto	8. Comprobación de la temperatura del aire de entrada.
Caudal de aire de entrada.	Sí	Conocer caudal real.	Caudal de aire no corresponda a lo indicado.	9. Comprobación del caudal de aire de entrada.
Presión de la suspensión.	Sí	Conocer la presion de recirculación de la suspensión.	Fallo indicación y regulación incorrecta.	10. Comprobación de la presión de suspensión.
Presión de pulverización.	Sí	Conocer la presion de pulverizado de la suspension.	Fallo indicación y regulación incorrecta.	11. Comprobación de la presión de pulverización.
Temperatura de salida.	Sí	Conocer la temperatura de salida del aire.	Error de regulación por error en la medida.	12 Comprobación de la temperatura del aire de salida.

TABLA I

Elemento / Parámetro	Crítico/ No crítico	Motivo	Riesgo	Prueba a realizar
Presión diferencial entrada / salida	Sí	Controla la presion y el caudal necesario para el correcto funcionamiento	La presión sea incorrecta y se produzca una mala regulación del caudal de aire	13. Comprobación del indicador de presión diferencial.
Presiones diferenciales filtros.	Sí	Controla el estado de saturación de los filtros de la instalación	La presión sea incorrecta y se produzca una mala filtración del aire	14. Comprobación de los indicadores de presión diferencial de los filtros.
Caudal de suspensión a dosificar.	Sí	Conocer el caudal real de producto dosificado.	Cantidad incorrecta de producto a dosificar.	15. Comprobación del caudal de suspensión.
Prueba de filtros.	Sí	Evitar contaminación del producto.	Filtro absoluto en mal estado o fugas en el ajuste.	16. Comprobación del filtro absoluto.
Velocidad de giro del bombo	Sí	Conocer la velocidad de giro del bombo.	Que la velocidad indicada no fuese la real	17. Comprobación de velocidad de giro del bombo
Sistema de limpieza	Sí	La limpieza se realiza correctamente.	Fallo de alguno de los elementos del sistema de limpieza.	18. Comprobación del sistema de limpieza.

TABLA II

2.5.- COMPROBACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE SEGURIDAD

2.5.1.- Objetivo

Comprobar el buen funcionamiento de todos los sistemas de seguridad.

2.5.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo auxiliar para la realización de esta prueba.

2.5.3.- Metodología

Dos tipos de pruebas a realizar:

Matriz de registro (I): realizar las pruebas definidas en ella.
Matriz de registro (II): crear una receta de producción y rellenar los datos de la matriz. Comprobar que se siguen los pasos detallados en dicha receta.

2.5.4.- Criterios de aceptación

Son los indicados por el fabricante y definidos en la matriz de registro.

2.5.5.- Matriz de registro (I)

Descripción de la verificación de funcionamiento	Metodología	Criterios de aceptación	Resultado Cumple/ No cumple	Firma Fecha
Juntas de seguridad puertas.	Con alguna junta deshinchada (izquierda o derecha).	La máquina indica la junta deshinchada	☐ Cumple ☐ No cumple	
	Con las dos juntas hinchadas.	La máquina indica las juntas hinchadas.	☐ Cumple ☐ No cumple	
Detectores de seguridad.	Con alguna puerta abierta. poner en marcha	La máquina no funciona	☐ Cumple ☐ No cumple	
	Con todas las puertas cerradas. poner en marcha	La máquina sí funciona.	☐ Cumple ☐ No cumple	
Giro bombo	Activar el giro a derecha del bombo	El bombo gira a derecha.	☐ Cumple ☐ No cumple	
	Activar el giro a izquierda del bombo.	El bombo gira a izquierda.	☐ Cumple ☐ No cumple	
Pulverización de suspensión.	Activar la pulverización.	La pulverización se activa.	☐ Cumple ☐ No cumple	
	Desactivar la pulverización.	La pulverización se desactiva.	☐ Cumple ☐ No cumple	
Recirculación de suspensión.	Activar la recirculación.	La recirculación se activa.	☐ Cumple ☐ No cumple	
	Desactivar la recirculación.	La recirculación se desactiva.	☐ Cumple ☐ No cumple	
Luz interior.	Encender la luz del equipo.	La luz del equipo se enciende.	☐ Cumple ☐ No cumple	
	Apagar la luz del equipo.	La luz del equipo se apaga.	☐ Cumple ☐ No cumple	

2.5.6.- Matriz de registro (II)

Fases	Inlet air temp (°C)	Exhaust air temp (°C)	Drum speed (rpm)	Atom. Air press bar	Spray rate (gr/min)	Inlet air volume (m /h)	Temp control In/Exh	Drum Jog on/off	Step end point	Egu	Resultado Cumple / No cumple	Firma Fecha
Precond											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Warmup											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Pre-run											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Spray-1											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Spray-2											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Spray-3											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Cooling											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Wax 1											☐ Cumple ☐ No Cumple	
Wax 1											☐ Cumple ☐ No Cumple	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por:	Firma :	Fecha :

2.6.- COMPROBACIÓN DE LA TEMPERATURA DEL AIRE DE PRE-ENTRADA

2.6.1.- Objetivo

La temperatura del aire de pre-entrada se toma a través de una sonda situada en la entrada del climatizador. A partir de ella se realiza la regulación a la temperatura deseada con la ayudad de la batería de frío y calor.

Comprobar el indicador de temperatura del aire de pre-entrada de forma que indique la temperatura real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.6.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para certificar.

2.6.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.6.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

2.6.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	
Precisión:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por:	Firma:	Fecha:

2.7.- COMPROBACIÓN DE LA HUMEDAD RELATIVA DEL AIRE DE ENTRADA

2.7.1.- Objetivo

Comprobar que el visualizador de humedad del aire de entrada indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.7.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para elaborar certificados.

2.7.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.7.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

2.7.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	
Precisión:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por.	Firma:	Fecha:

2.8.- COMPROBACIÓN DE LA TEMPERATURA DEL AIRE DE ENTRADA

2.8.1.- Objetivo

La temperatura del aire de entrada se toma a través de una sonda situada en el conducto de entrada al bombo. A partir de ella se conoce la temperatura de entrada del aire al bombo.

Comprobar el indicador de temperatura del aire de entrada de forma que indique la temperatura real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.8.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para certificar.

2.8.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.8.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

2.8.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	
Precisión:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por.	Firma:	Fecha:

2.9.- COMPROBACIÓN DEL CAUDAL DEL AIRE DE ENTRADA

2.9.1.- Objetivo

El caudal de aire de entrada es regulado a partir de la medición de velocidad realizada por una sonda y por lo tanto esta sonda tiene que funcionar de forma correcta.

Comprobar que el caudal de aire de entrada, visualizado en la pantalla, indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.9.2.- Equipo

Se precisa de:

- Un anemómetro para la medición de la velocidad del aire de entrada. Rellenar la tabla III.

APARATO	MARCA	MODELO	N FABRICACIÓN	N SERIE
ANEMOMETRO				

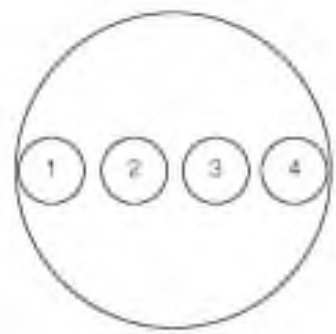
TABLA III

2.9.3.- Metodología

La entrada de aire se realiza a través de un conducto. Para medir el caudal de entrada de aire se deberá seguir la siguiente metodología:

1º) Medir las dimensiones del conducto de entrada de aire al sistema, para después realizar el cálculo del área (en m^2).
2º) Realizar un orificio en el conducto en un lugar próximo a la sonda de velocidad, pero sin interferir en la medición de ésta.
3º) Regular el caudal de aire a 1.000 m^3/h.
4º) Colocar el anemómetro en el orificio realizado en el conducto.
4º) Poner el equipo en marcha y realizar 4 medidas de velocidad, con ayuda del anemómetro, según el dibujo mostrado.
5º) Realizar la media de velocidades y multiplicarla (con las mismas unidades) por el área calculada del conducto. Se obtiene el caudal de aire que se introduce.

Realizar el mismo proceso para caudales de 2.000, 3.000, 4.000, 5.000 y 6.000 m^3/h. Las diferentes posiciones del anemómetro vienen determinadas por los diferentes números.



2.9.4.- Criterios de aceptación

El caudal de aire debe ser el visualizado en el indicador de la pantalla. Se admite una diferencia máxima de ± 15% ya que se admite hasta un cierto grado de colmatamiento de los filtros.

2.9.5.- Matriz de registro

CAUDAL DE AIRE AJUSTADO A 1.000 M^3/H.

Punto 1	Punto 2	Punto 3	Punto 4	Media (m/s)	Diámetro Boca (m)	Caudal (m^3/h)	C/NC
							Cumple No Cumple

CAUDAL DE AIRE AJUSTADO A 2 000 M^3/H

Punto 1	Punto 2	Punto 3	Punto 4	Media (m/s)	Diámetro Boca (m)	Caudal (m^3/h)	C/NC
							Cumple No Cumple

CAUDAL DE AIRE AJUSTADO A 3 000 M^3/H

Punto 1	Punto 2	Punto 3	Punto 4	Media (m/s)	Diámetro Boca (m)	Caudal (m^3/h)	C/NC
							Cumple No Cumple

CAUDAL DE AIRE AJUSTADO A 4 000 M^3/H

Punto 1	Punto 2	Punto 3	Punto 4	Media (m/s)	Diámetro Boca (m)	Caudal (m^3/h)	C/NC
							Cumple No Cumple

CAUDAL DE AIRE AJUSTADO A 5 000 M^3/H

Punto 1	Punto 2	Punto 3	Punto 4	Media (m/s)	Diámetro Boca (m)	Caudal (m^3/h)	C/NC
							Cumple No Cumple

CAUDAL DE AIRE AJUSTADO A 6 000 M^3/H

Punto 1	Punto 2	Punto 3	Punto 4	Media (m/s)	Diámetro Boca (m)	Caudal (m^3/h)	C/NC
							Cumple No Cumple

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por.	Firma:	Fecha:

2.10.- COMPROBACIÓN DE LA PRESIÓN DE LA SUSPENSIÓN

2.10.1.- Objetivo

Comprobar que la pantalla de visualización de la presión del producto a dosificar indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.10.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para certificar.

2.10.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.10.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características incluyendo el rango y precisión del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

2.10.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por.	Firma:	Fecha:

2.11.- COMPROBACIÓN DE LA PRESIÓN DE PULVERIZACIÓN

2.11.1.- Objetivo

Comprobar que la pantalla de visualización de la presión de pulverizado indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.11.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para certificar.

2.11.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.11.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características incluyendo el rango y precisión del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

2.11.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por:	Firma:	Fecha:

2.12.- COMPROBACIÓN DE LA TEMPERATURA DEL AIRE DE SALIDA

2.12.1.- Objetivo

Comprobar que el visualizador de temperatura del aire de salida indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.12.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para elaborar certificados.

2.12.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.12.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

Comprobar que el visualizador de temperatura del producto indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.12.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por.	Firma:	Fecha:

2.13.- COMPROBACIÓN DEL INDICADOR DE LA PRESIÓN DIFERENCIAL

2.13.1.- Objetivo

Comprobar que el indicador de presión diferencial refleja el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

La presión diferencial es medida entre la entrada del bombo y la salida a través de un indicador Magnehelic. Éste emite una señal analógica hasta el ordenador y permite visualizar el valor medido. La presión del bombo es regulada automáticamente por el programa a partir de esta medición.

2.13.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La calibración será realizada por una empresa externa con capacidad para certificar.

2.13.3.- Metodología

Comprobar mediante chequeo visual que el instrumento está identificado mediante etiqueta y que ésta contiene información sobre el estado de la calibración.

Comprobar que el error máximo encontrado es menor que el máximo admitido. Anotar fecha y número del certificado que se ha verificado.

2.13.4.- Criterios de aceptación

El instrumento contiene etiqueta de identificación con información sobre el estado de su calibración.

Las principales características del instrumento son consistentes con la medida que realiza y el procedimiento de calibración.

Se dispone del certificado de calibración del instrumento, el cual es trazable y se archiva correctamente (localización y acceso).

Comprobar que el visualizador de temperatura del producto indica el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.13.5.- Matriz de registro

Tipo de instrumento / ubicación:	
Crítico C / No crítico NC:	
TAG:	
Nº instrumento:	
Certificado calibración. Nº certificado / Fecha:	
Rango de instrumento:	
Rango de trabajo:	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios.		
Completado por.	Firma.	Fecha.

2.14.- COMPROBACIÓN DE LOS INDICADORES DE LA PRESIÓN DIFERENCIAL DE LOS FILTROS

2.14.1.- Objetivo

Comprobar que los indicadores de presión diferencial del filtro absoluto, del prefiltro y del captador de polvo reflejan el valor real en cada momento. En caso de desviación, se deberá calibrar.

2.14.2.- Equipo

Se precisa de:

- Un micromanómetro para la medición de la presión diferencial de los diferentes elementos. Rellenar la tabla IV.
- Dos T's para conectar simultáneamente el micromanómetro y el Magnehelic.

APARATO	MARCA	MODELO	N FABRICACIÓN	Nº SERIE
MICROMANÓMETRO				

TABLA IV

2.14.3.- Metodología

1) Conectar mediante las T's el manómetro y el Magnehelic con los mismos signos (+ con + y – con –).
2) Poner el equipo en marcha a una velocidad y caudales fijos. Anotar valores del manómetro y del Magnehelic.
3) Comprobar que la presión diferencial indicada se encuentra dentro de los límites de saturación.
4) Realizar los 3 puntos anteriores para los medidores indicados en la matriz de registro.

2.14.4.- Criterios de aceptación

El error máximo entre la indicación del Magnehelic y del manómetro no ha de ser superior al 15% de la lectura del manómetro. Los valores de saturación deben de encontrarse dentro de los límites establecidos en la matriz de registro; en caso contrario se deberán sustituir.

2.14.5.- Matriz de registro

Indicador	**Medición Magnehelic**	**Medición micromanómetro**	**Error obtenido (%)**	**Rango trabajo**	**Resultado Cumple / No cumple**
Filtro absoluto				0-3 in cH$_2$O	Cumple No Cumple
Prefiltros				0.5-2.2 in cH$_2$O	Cumple No Cumple
Captador de polvo				20-60 mmH$_2$O c	Cumple No Cumple

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Cumplelado por:	Firma:	Fecha:

2.15.- COMPROBACIÓN DEL CAUDAL DE LA SUSPENSIÓN

2.15.1.- Objetivo

Se trata de comprobar que el medidor de caudal de producto a dosificar funciona correctamente.

2.15.2.- Equipo

Para la realización de esta prueba se precisa de una balanza, de un recipiente con una capacidad mínima de 5 litros y de un cronómetro. Anotar en la tabla V.

APARATO	MARCA	MODELO	Nº FABRICACIÓN	Nº SERIE
BALANZA				
CRONÓMETRO				

TABLA V

2.15.3.- Metodología

Tarar el peso del recipiente con ayuda de la balanza. Llenar el circuito del medidor de caudal de agua y dejar reposar (sin movimiento). Mirar el caudal que marca el indicador y anotarlo.

Poner una consigna de cantidad a dosificar de agua y llenar en el recipiente durante un minuto. Pesar el agua dosificada en la balanza.

Realizar la prueba para los valores indicados en la matriz de registro.

2.15.4.- Criterios de aceptación

El peso del producto dosificado debe ser igual al caudal suministrado con un error máximo admitido del 15%, ya que puede sufrir variaciones en función de la densidad del producto.

2.15.5.- Matriz de registro

Caudal ajustado [g/m]	**Caudal indicado [g/m]**	**Peso real dosificado [g]**	**Error [%]**	**C/NC**	**Firma** **Fecha**
0				Cumple No Cumple	
500				Cumple No Cumple	
1.000				Cumple No Cumple	
1.600				Cumple No Cumple	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por:	Firma:	Fecha:

2.16.- COMPROBACIÓN DEL FILTRO ABSOLUTO

2.16.1.- Objetivo

Verificar que el filtro dispone del certificado de unicidad y de garantía de su eficacia.

Verificar que el filtro instalado corresponde con la eficacia que el fabricante indica. Además también se pretende verificar si es defectuoso, es decir, que no esté perforado ya sea por defecto de fabricación o bien por error al realizar la instalación.

2.16.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo. La prueba será realizada por una empresa externa con capacidad para certificar.

2.16.3.- Metodología

VERIFICACIÓN DOCUMENTAL:

Se anota en la matriz de registro (punto 13.4) el número de certificado del filtro; una copia del mismo se aporta a la prueba.

VERIFICACIÓN FUNCIONAL:

Inyectar aerosol a la corriente antes del flujo.

Se comprueba la concentración del aerosol antes del filtro. Siempre que sea posible se comprobará que la concentración está entre 80 y 120 g/l. En caso contrario se utilizará el sistema de calibración interna de que dispone el fotómetro.

Se explora la periferia del filtro y el medio filtrante a una velocidad no superior a 5 cm/s y a una distancia entre 2,5 y 5 cm de la superficie filtrante. En caso de no poder acceder al filtro el control debe realizarse en la zona más cercana al mismo (anotar en observaciones).

2.16.4.- Criterios de aceptación

VERIFICACIÓN DOCUMENTAL:

El filtro dispone de su correspondiente certificado indicando su conformidad y sus especificaciones técnicas.

El filtro esta identificado según su clase o tipo y un número identificativo.

VERIFICACIÓN FUNCIONAL:

Test conforme con el criterio de aceptación ≤ 0,01% de lo detectado en la cara sucia del filtro.

Test no conforme con el criterio de aceptación >0,01% de lo detectado en la cara sucia del filtro.

2.16.5.- Matriz de registro

Tipo Filtro	Nivel de filtración	Nº identificativo filtro	Nº de Certificado	Integridad (DOP)

Resultado final del test	CUMPLE	NO CUMPLE
Comentarios:		
Completado por:	Firma:	Fecha:

2.17.- COMPROBACIÓN DE LA VELOCIDAD DE GIRO DEL BOMBO

2.17.1.- Objetivo

La velocidad de giro del bombo puede ser modificada a través del ordenador, el cual influye sobre el variador de frecuencia del motor que Impulsa el movimiento del bombo.

2.17.2.- Equipo

Para la comprobación se precisa de un tacómetro calibrado. Rellenar tabla VI.

MARCA	MODELO	Nº FABRICACIÓN	Nº KP

TABLA VI

2.17.3.- Metodología

Medir la velocidad de giro del bombo para los valores indicados en la matriz de registro.

Anotar la velocidad indicada en la pantalla de visualización y la obtenida en el tacómetro.

Calcular el error de medida cometido para cada velocidad.

2.17.4.- Criterios de aceptación

El error máximo admitido es del 10%.

2.17.5.- Matriz de registro

Velocidad ajustada (rpm)	**Velocidad medida (rpm)**	**Error obtenido (%)**	**Resultado C / NC**	**Firma / Fecha**
2			Cumple No Cumple	
4			Cumple No Cumple	
6			Cumple No Cumple	
8			Cumple No Cumple	
10			Cumple No Cumple	

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por:	Firma:	Fecha:

2.18.- COMPROBACIÓN DEL SISTEMA DE LIMPIEZA

2.18.1.- Objetivo

Comprobar que la secuencia que realiza el proceso de limpieza es correcta.

2.18.2.- Equipo

No se precisa de ningún equipo auxiliar para la realización de la prueba.

2.18.3.- Metodología

Anotar los parámetros deseados en la receta de limpieza y en la matriz de registro y realizar los tres ciclos de limpieza semiautomática que existen.

Los ciclos de limpieza semiautomática son:
Ciclo 1: Spray Nozzle Wash
Ciclo 2: Sol. Pump Wash
Ciclo 3: Coater Wash

2.18.4.- Criterios de aceptación

La secuencia se cumple de forma correcta y todos los elementos incluidos en la fase de limpieza funcionan de forma correcta. Se cumplen los parámetros inscritos.

2.18.5.- Matriz de registro

Process Parameters	**Wash Set-points**	**Purge set-points**	**Dry set-point**	**Resultado Ciclo 1**	**Resultado Ciclo 2**	**Resultado Ciclo 3**
Air volume [m^3/h]				Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Inlet air temperature [°C]				Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Drum Speed [rpm]				Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Jet Nozzle Wash Time [sec]				Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Spray Ball Nozzle Wash Time [sec]				Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Step repetition				Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple

Process Parameters	**Step times setpoint**	**Resultado Ciclo 1**	**Resultado Ciclo 2**	**Resultado Ciclo 3**
Pump recirculate [sec]		Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Pump to spray [sec]		Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Tank drain [sec]		Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Pump wash [sec]		Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple
Pump dry time [min]		Cumple No Cumple	Cumple No Cumple	Cumple No Cumple

Resultado final del test	**CUMPLE**	**NO CUMPLE**
Comentarios:		
Completado por:	Firma:	Fecha:

2.19.- CONCLUSIONES

El equipo de cualificación valorará la documentación existente y emitirá si procede el certificado de cualificación de operación (anexo 1).

En caso de desviaciones, se deberá rellenar el registro de desviaciones, analizar la criticidad o no de la incidencia y redactar un informe por cada desviación aparecida donde se indiquen las actuaciones tomadas y los resultados. Posteriormente el equipo de cualificación analizará todos los datos disponibles y emitirá el certificado, si procede.

2.20.- REFERENCIAS

- La cualificación sigue el PNT XXXX.
- Manuales varios:
- Manual de instrucciones. Transmisor remoto de caudal. Modelo XXXX.
- Manual de instrucciones del sensor. Serie "D". (Fecha).

2.21.- REGISTRO DE DESVIACIONES

2.21.1.- Objetivo

Incluir todas las desviaciones, o no conformidades, sucedidas a lo largo de la comprobación así como su resolución y consecuencias. En caso de que no existan, se debe hacer constar.

2.21.2.- Metodología

De las fases anteriores se realizará un informe donde se describirán todas las incidencias, no conformidades y desviaciones encontradas.

Toda no conformidad registrada debe ser sometida a la revisión y comentarios por parte del personal técnico y se debe determinar su gravedad según las siguientes categorías:

Categorías	• **S** (Significativa): puede afectar a la calidad del producto y debe ser corregida imperativamente. Luego de su corrección se debe realizar nuevamente la verificación para demostrar que es conforme
	• **NS** (No significativa): no afecta a la calidad del producto y puede dejarse sin corregir o corregirse sólo parcialmente.

Nº	Informe / punto	Categoría S / NS	La decisión de la Categoría S / NS ha sido tomada por.			Fecha Corrección
			Nombre	Fecha	Firma	
10.						
11.						
12.						
13.						
14.						
15.						
16.						
17.						
18.						

3.- ANEXO. CERTIFICADO DE CUALIFICACIÓN DE OQ

Instalación: SISTEMA DE RECUBRIMIENTO GLATT PC-1500

Protocolo Nº: OQ-F-XXX

Código KP: XXXX

Sección: Recubrimiento

Revisada toda la documentación disponible y habiendo comprobado que los datos indicados en las matrices de registro están dentro de los criterios establecidos, se considera que el sistema de recubrimiento GLATT PC-1500 está cualificado en cuanto a la OQ.

Comentarios:
Información adicional que se adjunta:

4.- BIBLIOGRAFÍA

- Salazar Macian, Ramon: "introducción al estudio de la validación: Concepto y generalidades". Validación industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Editor Ramon Salazar. Barcelona. mayo de 1999

- Salazar Macian, Ramon & Lerín Riera ignacio. "Validación de sistemas de producción de agua en la industria farmacéutica". Validación industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Editor Ramon Salazar. Barcelona. mayo de 1999.

- Armendáriz, Gabriel & Lerón, ignacio & Salazar. Ramon. "Diseño de instalaciones y equipos para la fabricación industrial de medicamentos sólidos de administración por vía oral". Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos. Editor Ramon Salazar. Barcelona. enero de 2001.

- Amela. Joaquín. Miñarro Montserrat & Ticó, Josep Ramon. "Fabricación industrial y control de comprimidos de liberación modificada. Ejemplos prácticos. "Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos". Editor Ramon Salazar Macian. Barcelona. enero 2001.

- Salazar. Ramon & Lerín. Ignacio. 'Estudio del diseño y construcción de una planta farmacéutica de elaboración de formas sólidas de administración por via oral'. Tecnologia farmacéutica industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos por via oral (tomo I). Editor Ramon Salazar. Barcelona. diciembre de 2003

TEMA 7.- CUALIFICACIÓN DE UN EQUIPO DE LECHO FLUIDO

Lerín Riera, Ignacio

1.- Introducción **217**
2.- Normativas de aplicación **218**
3.- Proyecto de cualificación: equipo de lecho fluido. Plán Máster de Cualificación **218**
3.1.- Introducción **219**
3.2.- Alcance **219**
3.3.- Hoja de aprobación del plan máster **220**
3.4.- Planificación del proyecto **220**
3.4.1.- Consideraciones generales **220**
3.4.2.- Organización del proyecto **221**
3.4.3.- Responsabilidades **221**
3.4.4.- Estrategia de cualificación **221**
3.5.- Proyecto de cualificación **222**
3.5.1.- Protocolo de la cualificación del diseño (DQ) **222**
3.5.2.- Protocolo de la cualificación de la instalación (IQ) **246**
3.5.3.- Protocolo de la cualificación operacional (OQ) **254**
4.- Bibliografía **259**

1.- INTRODUCCIÓN

Recordemos:

La cualificación se refiere esencialmente al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio, en los cuales se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan de acuerdo con el uso previsto.

La validación se refiere a procesos, sistemas y métodos. Antes de utilizar un proceso, debe estar validado (procesos de esterilización, de fabricación, de limpieza, métodos analíticos, sistemas de obtención de agua, tratamiento de aire...).

Si tenemos en cuenta que la validación es establecer una evidencia documentada de que un proceso se realiza correctamente y produce un producto que está dentro de las especificaciones predeterminadas (nivel de calidad exigido), es evidente que antes de validar un proceso, hemos de tener cualificada la maquinaria necesaria para realizar aquel proceso.

En la práctica ambos términos a veces se utilizan de forma indistinta, si bien el concepto de validación es más amplio e incluye los temas de cualificación.

Así, por ejemplo, la "validación" de un autoclave incluye la cualificación del diseño (DQ), de instalación (IQ), de funcionamiento operacional (OQ) y de proceso (PQ).

Otro aspecto que también vale la pena considerar es el vocablo "calibración" y su utilización. Las máquinas, equipos y aparatos de diversa índole tienen incorporados elementos de medición que controlan su funcionabilidad: balanzas, termómetros, manómetros, rotámetros, vacuómetros, etc.

Por lo tanto, todos los instrumentos de control de funcionamiento han de estar calibrados regular y periódicamente con patrones específicos para asegurar que los parámetros que miden los miden correctamente. Es decir, al cualificar un aparato, máquina o equipo, previamente tendremos que haber calibrado los instrumentos de medida.

2.- NORMATIVAS DE APLICACIÓN

Las normativas actuales fundamentales de los estudios de cualificación son:

- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) - CPMP/CVMP - Note for guidance on Process Validation (septiembre 2001)
- Normas sobre medicamentos de la Unión Europea – Medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios: Volumen 4 (Normas de Correcta Fabricación). Anexo 15: Cualificación y validación (septiembre, 2001)
- ISPE - Baseline Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities – Entre sus guías el volumen 5 está dedicado a "Commissioning and Qualification"; la primera edición es de marzo de 2001

3.- PROYECTO DE CUALIFICACIÓN: EQUIPO DE LECHO FLUIDO. PLAN MÁSTER DE CUALIFICACIÓN

Es de singular importancia en la compra de un equipo, máquina, aparato etc., contactar con varios fabricantes y conocer las características de funcionamiento y control que ofrecen. Es evidente que el diseño, calidad de la máquina y precio serán elementos críticos de la compra.

Una vez elegida y antes de la compra es conveniente escribir los requerimientos de usuario que necesitamos para asegurar que cumplirá con nuestras necesidades de utilización. Por ello el fabricante se ha de comprometer por escrito a que la máquina, aparato etc., cumplirá con los requerimientos de uso que exige el cliente.

Si es posible, paralelamente y antes de la compra, se harán ensayos in situ con la máquina, en casa del fabricante, con nuestro producto o productos. Normalmente estos ensayos se conocen con el nombre de FAT (Factory Acceptance Test) y se realizan cuando la máquina está construida y lista para entregar al comprador.

En relación a la cualificación del equipo (máquina, aparato etc.), se puede pactar con el fabricante comprar el equipo cualificado, con lo que el fabricante nos entrega toda la documentación de las distintas fases de la cualificación: DQ, IQ, y OQ del equipo y en este caso el fabricante se hace responsable de la cualificación en nuestro laboratorio.

Existen diversas variables: por ejemplo, comprar todos los documentos guía necesarios para la cualificación, y nuestro laboratorio se hace responsable de la instalación IQ y de la OQ.

En ambos casos es conveniente que quede claro y por escrito que el total del precio terminará de pagarse después de haberse realizado con éxito los ensayos correspondientes en casa del comprador. Estos ensayos se acostumbran a denominar SAT (Site Acceptance Test)

A continuación se expone un ejemplo de la cualificación de un equipo de lecho fluido. Con objeto de hacer más comprensible y sistemática la exposición, se adjunta la última edición del Plan Máster de Cualificación.

3.1.- INTRODUCCIÓN

Antes de llevar a cabo la validación industrial de cada uno de los procesos de elaboración en la Industria Farmacéutica, es imprescindible tener validados los sistemas principales (agua y aire), sistemas auxiliares y métodos analíticos, así como haber realizado la cualificación de cada uno de los equipos / instalaciones que forman parte del proceso. No es posible asegurar los resultados obtenidos en la validación industrial de un proceso de elaboración si junto a ésta no se adjuntan los resultados de la cualificación de los equipos e instalaciones. La cualificación es una actividad que permite asegurar la capacidad de operacionabilidad del equipo y establecer, a partir de los resultados obtenidos, el estadístico: capacidad de la máquina "Cm". Posteriormente y para cada uno de los productos elaborados con dicha máquina se establecerá el estadístico: capacidad del proceso (Cp y Cpk).

Una vez realizada la Cualificación de los equipos, puede iniciarse la validación de los procesos de producción. La validación incluirá la ejecución de la cualificación del funcionamiento (PQ) para cada uno de los productos elaborados.

3.2.- ALCANCE

El estudio de Cualificación es válido para el siguiente proyecto:
Equipo: Equipo de lecho fluido modelo xxxxxx con referencia: xxxxxxx

3.3.- HOJA DE APROBACIÓN DEL PLAN MÁSTER

DESCRIPCIÓN	RESPONSABLES DEL PROYECTO	FIRMA	FECHA
Laboratorios XXXX, S.A.	Nombre y apellidos		
	Nombre y apellidos		
	Nombre y apellidos		
Observaciones.			

3.4.- PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO

3.4.1.- Consideraciones generales

De acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y con las EC *Guidelines for Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products*, la documentación entregada para la realización del proyecto de cualificación será la siguiente:

- Protocolo de la Cualificación del diseño (DQ)
- Protocolo de la Cualificación de la instalación (IQ)
- Protocolo de la Cualificación operacional (OQ)

Estos protocolos incluyen:

- Objetivo
- Alcance
- Criterios de aceptación
- Actividades del protocolo

Debe tenerse en cuenta que no podrá comenzar una fase de la Cualificación si existiese algún punto crítico sin resolver de fases posteriores.

3.4.2.- Organización del proyecto

La organización requiere un responsable del proyecto por parte del proveedor y otro responsable por parte de Laboratorios XXXXX, S.A.

3.4.3.- Responsabilidades

Este apartado define las responsabilidades generales del equipo de cualificación formado por el proveedor y por Laboratorios XXXXX, S.A.:

Por parte del proveedor:
- Editar el Plan Máster de Cualificación.
- Editar los protocolos de cualificación DQ, IQ & OQ.
- Realizar junto con Laboratorios XXXXX, S.A. las actividades de los protocolos DQ, IQ & OQ (incluidas las pruebas operacionales).
- Editar el Manual técnico del los equipos suministrados.

Por parte de Laboratorios XXXXX, S.A.:
- Disponer de una persona de contacto.
- Coordinación y participación de las actividades del Plan Máster.
- Aprobación de los documentos de cualificación.
- Redactar los informes de cualificación.
- Disponer de los medios adecuados para el correcto desarrollo de las actividades de cualificación.

3.4.4.- Estrategia de cualificación

Se define "Cualificación" como el estudio que está destinado a establecer evidencia documentada de que el equipo funciona de acuerdo con los requerimientos de diseño y operacionales, asegurando que todas las fases del sistema (diseño, instalación y operacionabilidad) están de acuerdo con las especificaciones. Al finalizar las fases DQ, IQ & OQ, deberá editarse un informe parcial.

Cualquier desviación detectada deberá ser documentada, detallando para cada una de éstas: medida correctiva, responsable de la ejecución y tiempo estimado de implementación. Estas desviaciones deberán ser documentadas en los informes parciales de cada una de las fases de cualificación.

La cualificación finalizará cuando todas las anomalías detectadas hayan sido corregidas o en su defecto cuando la planificación de las medidas correctoras haya sido aprobada.

3.5.- PROYECTO DE CUALIFICACIÓN

3.5.1.- Protocolo de la cualificación del diseño (DQ)

Descripción: Este documento sirve para la aprobación del protocolo por parte del proveedor y del cliente. La documentación es válida sólo para el proyecto que se presenta a continuación	
Equipo: EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX	
ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DQ	
ACTIVIDAD	ORDEN
Revisión del diseño: esquemas y estudio de los puntos críticos del diseño (análisis de riesgos)	1
Descripción de sistemas y equipos	2
Especificaciones funcionales (EF)	3
Requerimientos y criterios de aceptación	4
Informe de la cualificación del diseño	5

A. Objetivos

Describir el procedimiento a seguir para la cualificación del diseño de la máquina con el fin de verificar documentalmente que cumple con los requerimientos del proceso.

B. Alcance

Esta cualificación comprende el EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX.

C. Responsabilidades

Al proveedor le corresponde la planificación y presentación de los protocolos de cualificación, así como de las diferentes actividades del protocolo, aportando la documentación necesaria para la realización de la cualificación del diseño. El cliente deberá realizar la verificación de las diferentes actividades realizadas, así como preparar el informe parcial de la cualificación del diseño.

D. Criterios de aceptación

La cualificación del diseño debe demostrar que el diseño del equipo cumple con los requerimientos del proceso en concordancia con los siguientes criterios de aceptación:

- El diseño es adecuado para asegurar el cumplimiento de las normas GMP's.
- Los documentos deben ser completos, dando una descripción sistemática y correcta de las características más importantes.

E. Etapas de la cualificación del diseño

Para la realización de la cualificación del diseño se llevarán a cabo las siguientes actividades:

1. Revisión del diseño: esquemas y estudio de los puntos críticos del diseño (análisis de riesgos)
2. Descripción de sistemas y equipos
3. Especificaciones funcionales (ES)
4. Requerimientos y criterios de aceptación
5. informe de la cualificación del diseño

F. Actividades de la cualificación del diseño (DQ)

ACTIVIDAD 1 DQ: REVISIÓN DEL DISEÑO: *esquemas y estudio de los puntos críticos del diseño (análisis de riesgos)*

Se ha realizado un estudio del diseño evaluando los posibles puntos críticos que podrían afectar al funcionamiento del sistema / equipo, así como a la calidad del proceso.

Estudiado el diseño del Lecho fluido modelo xxxxxx, se relacionan los puntos de críticos del diseño, es decir, aquellos puntos en que su defecto o falta de mantenimiento pudiera conllevar a un mal funcionamiento de la instalación, afectar a la calidad del producto elaborado así como a la seguridad del personal y del propio equipo. En este análisis se relaciona para cada posible riesgo la gravedad que supondría, la facilidad de su detección y las acciones a llevar a cabo y observaciones.

Para facilitar la exposición se han utilizado los siguientes códigos:

- A: Alto
- M: Medio
- B: Bajo
- MB: Muy bajo

En relación a la gravedad de los riesgos estudiados, cabe resaltar que sólo se han determinado con el código "A" (gravedad alta) aquellos que se considera que pudieran afectar directamente a la calidad del producto o a la seguridad de las personas. El código "MB" ha sido añadido con objeto de permitir definir con mayor precisión algunas de las probabilidades de riesgo, debido a

que si bien algunos riesgos han sido adjuntados en este análisis, la probabilidad de que sucedan se considera prácticamente nula.

Puntos críticos	Descripción	Gravedad	Detección	Riesgo	Acción preventiva
Dimensión del equipo	Verificación dimensional con objeto de asegurar su futura funcionalidad en la instalación a la cual esté destinado el equipo	A	A	Operabilidad	Confirmación planos por cliente
Material de construcción	Contacto con el producto. AISI-316L y silicona sanitaria. Resto: AISI-304	M	A	Calidad del proceso	Verificar el certificado en la actividad IQ correspondiente
Potencia eléctrica instalación	Debe de tenerse en cuenta una potencia total	M	A	Operabilidad	Deben dimensionarse adecuadamente los servicios
Programa de mantenimiento preventivo	Debe verificarse la idoneidad del programa de mantenimiento preventivo adjuntado con la documentación	M	A	Calidad del proceso Operabilidad	Deben contemplarse las acciones básicas del mantenimiento del equipo
iluminación zona de instrumentación, regulación, mantenimiento	Debe evitarse la existencia de sombras, deslumbramientos efectos estroboscópicos	B	A	Operabilidad	Zona de ubicación de la máquina iluminada correctamente
Peligros por electricidad estática	Debe verificarse el diseño de las tomas de tierra	M	A	Operabilidad	Todas las partes están unidas entre sí mediante conductos metálicos y derivados al suelo a través de su fijación
Peligros debidos a superficies, aristas y ángulos	Deben evitarse los cantos y aristas	M	A	Operabilidad	Las superficies y aristas están pulidas y los ángulos son redondos Las soldaduras están rebajas y pulidas
Peligros de proyección de objetos por mal funcionamiento	Debe evitarse la proyección de objetos	A	A	Operabilidad	La máquina está completamente carenada. Tubos, chapas y soldaduras sobredimensionadas

Puntos críticos	**Descripción**	**Gravedad**	**Detección**	**Riesgo**	**Acción preventiva**
Errores de manipulación mandos control	—	M	A	Calidad del proceso Operabilidad	Los mandos de la máquina deben estar claramente identificados. Las maniobras fundamentales deben de tener protección contra el mal uso
Selector modo marcha	Funcionamiento con los elementos de seguridad neutralizados Impedimento de puesta en marcha intempestiva por fallo de alimentación	M M	A A	Operabilidad	No inicia puesta en marcha con las seguridades neutralizadas. La máquina se detiene por avería
Peligros de roturas en funcionamiento	—	M	A	Operabilidad	Tubos, chapas y soldaduras sobredimensionadas
Frecuencia de inspecciones y mantenimiento	—	A	A	Calidad del proceso Operabilidad	Manual de instrucciones: Programa de Mantenimiento preventivo
Retención de elementos móviles en caso de rotura	—	A	A	Operabilidad	La máquina debe estar ubicada dentro de una sala con paredes sólidas
Estabilidad	Estabilidad de la máquina	M	A	Operabilidad	Debe instalarse en emplazamiento estable
Funcionamiento	Funcionamiento incorrecto de la máquina	A	A	Operabilidad	Comprobación de la existencia del manual de instrucciones así como de un programa de formación del personal
Modo Operación	Operación con los sistemas de seguridad activados	M	A	Operabilidad	Con los sistemas de seguridad activados, la máquina no inicia operación
Tensión	Sobretensión	B	A	Operabilidad	Instalación de motoprotectores y comprobación de su correcto ajuste
Fugas de producto	No se deben producir fugas de producto en el equipo	A	A	Calidad del proceso Operabilidad	Asegurar la correcta presión de hinchamiento de las juntas
Filtros de aire	Deben ser eficaces	A	M	Calidad del proceso Operabilidad	Conocer los datos técnicos. Su frecuencia de cambio y limpieza debe estar definida en el programa de mantenimiento

ACTIVIDAD 2 DQ: DESCRIPCIÓN DE SISTEMA Y EQUIPOS

Se adjunta el documento de descripción de sistema y equipos en el que se describen las características de los equipos principales y secundarios fundamentales para el correcto funcionamiento del sistema / equipo.

DATOS TÉCNICOS PRINCIPALES COMPONENTES

NP: No Procede, se ha decidido no facilitar nombres de marcas

Elemento	Marca	Código	Observaciones
Anemómetro de palas	NP	1468I507	
Prefiltro G4	NP	tipo CGL 360ºC	Con carcasa de 287 x 592 x 50
Batería eléctrica	NP	Fr989893	17500 W
Filtro alta eficacia	NP	2909900b	Eficacia. F8
Manómetro diferencial	NP		0-100 mmca
Sonda temperatura aire de entrada	NP	875243 3	Tipo: 2 x Pt-100 Material: AISI-316L
Junta hinchable inferior	NP	85.120.3	28x72 5555
Junta hinchable superior	NP	85 213 5	27x82 5555
Sonda de temperatura producto	NP	587455558	Tipo. 2 x Pt-100 Material. AISI-316L
Pistola pulverización top spray	NP	425p5pp	
Transmisor presión fondo	NP		Tipo. BR Escala. 0-100 mbar
Filtro multimangas	NP	p884021	
Ventilador de extracción	NP	CAD-77888	Presión estática: 1000 mmca

ACTIVIDAD 3 DQ: ESPECIFICACIONES FUNCIONALES (EF)

Se adjunta el documento de especificaciones funcionales, en el que se describe de manera sistemática y exhaustiva el proceso.

A. INTRODUCCIÓN

Esta especificación funcional está destinada al EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX.

El documento define lo que el sistema permitirá hacer y qué equipos/aparatos serán suministrados.

El documento de las Especificaciones de Diseño ha sido escrito por el Sr. xxxx con la ayuda de los diferentes responsables de los departamentos involucrados (Sr. xxxxxx –Oficina de Procesos– y Sr. xxxxxxx –Oficina Técnica–). Este documento forma parte de la Cuallficación del Diseño (DQ). El alcance de este proyecto se basa en la oferta nº xxxxxxx de fecha 10/01/2006.

B. ALCANCE

Este documento es válido únicamente para el proyecto relativo al EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX.

C. PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO

El proceso de secado/granulación/recubrimiento en lecho fluido se basa en el secado de producto por una corriente de aire ascendente que permite fluidificar el producto dentro del equipo con objeto de granular/recubrir las partículas que constituyen la mezcla Inicial. El movimiento ascendente fluidificado permite un secado, granulado y recubrimiento rápido y eficaz del producto.

El grado de fluidificación depende del caudal de aire. El aire entra en el climatizador y es calentado a la temperatura de consigna mediante la batería de calefacción.

El aire es aspirado hacia el equipo, pasando a través del cuerpo del equipo donde se encuentra el recipiente con el producto a secar/granular/recubrir. La corriente de aire callente fluidifica el producto, generando una corriente de producto en lecho fluido.

El granulado/recubrimiento se consigue mediante pulverización "top spray" o "bottom spray" de una solución / suspensión sobre el producto fluidificado.

D. SECUENCIAS DEL PROCESO

FASE 1: CARGA

Antes de empezar el proceso de secado-granulación-recubrimeinto es necesario cargar el recipiente, no sin antes comprobar la limpieza del equipo. Este proceso se realiza manualmente.

FASE 2: CALENTAMIENTO

Se inicia el proceso de secado con la fase de calentamiento. El ventilador de extracción se pone en funcionamiento a la frecuencia Indicada según valores de consigna y se abren las compuertas del aire. Posteriormente se pone en marcha la regulación de la temperatura del aire de entrada mediante resistencias eléctricas.

Durante esta fase están activados los siguientes elementos:

- Compuertas de entrada y salida de aire

- Ventilador de extracción
- Regulación temperatura
- Presión de mantenimiento pistola
- Sacudida de filtros

FASE 3: GRANULACIÓN / RECUBRIMIENTO

La granulación del equipo puede ser "top spray", cuando se sitúa la pistola en la posición superior del recipiente, o "bottom spray", cuando se sitúa la pistola en la posición inferior del recipiente que incluye el tubo wurster. Para cada uno de los sistemas de granulación/recubrimiento existe un recipiente especialmente diseñado para ello. El ventilador de extracción sigue en funcionamiento y las compuertas continúan abiertas según valores de consigna.

El diseño de este equipo permite un proceso de granulación/recubrimiento continuo sin interrupción de la pulverización, ya que la sacudida de los filtros se produce de forma alternativa, por lo que se evita una parada de la pulverización. La solución/suspensión es impulsada desde el depósito hasta la pistola de pulverización situada en la cámara de pulverización. Durante esta fase están activados los siguientes elementos:

- Compuertas de entrada y salida de aire
- Ventilador de extracción
- Regulación temperatura
- Presión de pulverización
- Bomba de pulverización
- Sacudida de filtros

FASE 4: SECADO

Durante esta fase el ventilador de extracción continúa aspirando el aire desde el climatizador y por lo tanto continúa generando el movimiento de secado en lecho fluido del producto. Las resistencias eléctricas calientan el aire hasta la temperatura establecida en la receta. El equipo consta de 3 resistencias eléctricas conectadas en paralelo, por lo que en el caso de que una fallara, disminuiría la potencia del conjunto. Durante esta fase están activados los siguientes elementos:

- Compuertas de entrada y salida de aire
- Ventilador de extracción
- Regulación de temperatura
- Presión de mantenimiento de pistola
- Sacudida de filtros

FASE 5: ENFRIAMIENTO

Finalizada la fase de secado se inicia la fase de enfriamiento. Durante esta fase el ventilador de extracción continúa aspirando el aire desde el climatizador y por lo tanto continúa generando el movimiento de secado en lecho fluido del

producto. La regulación de la temperatura deja de funcionar. Durante esta fase están activados los siguientes elementos:

- Compuertas de entrada y salida de aire
- Ventilador de extracción
- Presión de mantenimiento pistola
- Sacudida de filtros

FASE 6: DESCARGA

Finalizado el proceso de secado-granulación se puede pasar ya a la fase de descarga, la cual tiene lugar manualmente mediante un dispositivo de giro y volteo.

E. SISTEMA DE CONTROL DEL PROCESO

El funcionamiento del equipo se controla mediante un sistema PLC modelo xxxxxx y una pantalla táctil (sistema de control) color de 6". Ambos sistemas están en permanente contacto intercambiando información. El sistema de control permite al operador visualizar y dirigir el proceso.

El proceso puede realizarse de forma totalmente automática o manual. En el proceso automático pueden guardarse en memoria diferentes programas con las variables críticas del proceso establecidas.

Existen todos los elementos de control necesarios para garantizar la seguridad del proceso. Asimismo, puede realizarse el control de proceso de forma automatizada, mediante visualización en pantalla de control de los valores reales de las variables críticas del proceso.

También es posible el control "on – line" de las variables críticas del proceso de forma digital mediante un registrador digital de 12 líneas modelo xxxxxxx conforme a la normativa 21 CFR parte 11, donde la transferencia de datos al PC se puede hacer bien mediante conexión en serie o bien mediante tarjeta Pcmecía / USB stick. Una vez los datos han sido transferidos al PC se permite:

- Visualizar los datos en pantalla gráficamente o tabularmente.
- imprimir los datos.
- insertar comentarios de forma que una vez sean introducidos ya no se puedan ni modificar ni borrar. La inserción de los comentarios queda registrada en el audit trail.
- Mantener una base de datos. Puede programarse un envío de datos de proceso antiguos a un servidor para evitar el aumento progresivo del tamaño de la base de datos. Estos datos se mantienen encriptados y pueden ser retornados en cualquier momento al segmento de la base de datos de la que fueron extraídos.
- Exportar los datos a Excel para realizar estudios estadísticos. Estos datos se desencriptan, pero ya no son retornables a la base de datos original.

Toda la gestión de datos está protegida por niveles de acceso y queda registrada con *password,* fecha y hora en el audit trail. Existen varios niveles de acceso.

F. PLANO P&ID / ELEMENTOS DEL EQUIPO

Al esquema P&ID (Fig 7.1) de la actualización del equipo le corresponde el siguiente número de plano

P&ID Equipo modelo XXXX	0.16.0317.02A

Esquema de un secador – granulador de lecho fluido

1.- Climatizador de entrada
2.- Canal de entrada de aire
3.- Recipiente de producto
4.- Filtro
5.- Canal de salida de aire
6.- Ventilador de extracción
7.- Dispositivo de pulverización

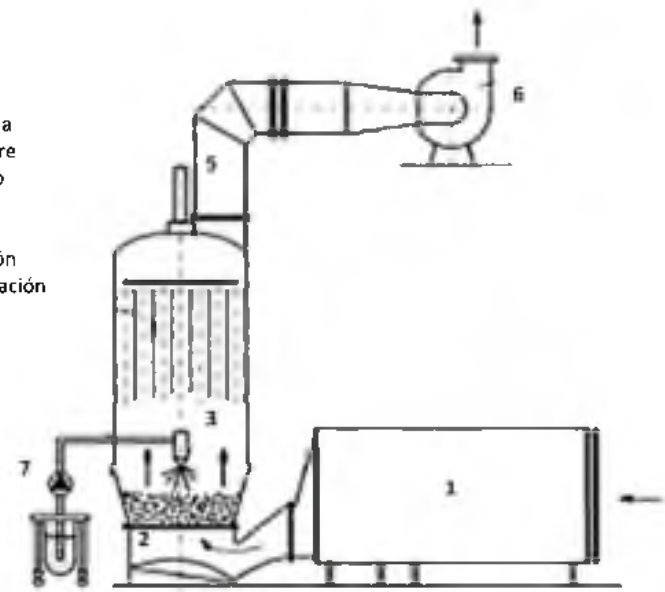


Figura 7.1.

El Equipo de lecho fluido modelo XXXX se compone de los siguientes elementos:

- **Canal entrada aire:** el aire entra por el canal de entrada aspirado por el ventilador instalado en la extracción. El caudal de aire es regulado mediante regulación de velocidad del ventilador por variador de frecuencia electrónico. El aire pasa a través de un filtro G4 por un calefactor eléctrico y por un filtro F8 de alta temperatura antes de entrar en el cuerpo del equipo.
- **Recipiente extraíble de producto:** con mirilla alargada para recubrimiento con tubo wurster de 9" (pistola binaria (xxxxxx) con boquilla difusora). Malla

luz: 0,454 mm, hilo: 0,24 mm. incluye un plato perforado para distribución de aire y flujo optimizado de los pellets. Se genera en el interior una corriente de aire que permite la fluidificación del producto. El aire pasa a través de la malla donde se encuentra el producto y asciende a lo largo del recipiente y del cuerpo del equipo, saliendo finalmente a través del filtro de retención de producto. La hermeticidad del proceso es asegurada mediante un sistema de cierre de seguridad con juntas hinchables de silicona (juntas superior e inferior del recipiente).
El recipiente incluye un dispositivo de toma de muestras a colocar en fondo recipiente, accionamiento manual con recipiente intercambiable y un sensor de temperatura de aire de proceso con sonda Pt-100 y convertidor 4-20 mA.

- **Cuerpo de fluidificación:** donde se ubica el filtro de retención de producto. incluye un filtro de tela modelo cestillo especial para pellets (no sacudible).
- **Módulo filtración:** en salida de doble etapa G4 y F7.
- **Ventilador centrífugo de extracción:** No-Ex equilibrado estática y dinámicamente
- **Cuadro de maniobra:** Cuadro eléctrico – neumático No-Ex integrado en bancada lateral del equipo. Incluye regulador de la temperatura de aire de entrada, con características PI (Proporcional Integral), equipado con posicionador para consigna e indicador de la temperatura de impulsión (entrada al equipo).
- **Elementos de campo:**

  - Sonda de temperatura aire de entrada
  - Sonda de temperatura aire de salida
  - Manómetros digitales. Sustitución de los manómetros diferenciales analógicos para lectura de presión filtro producto y malla equipo
  - Caudalímetro magnético para aplicación de soluciones 0,3 – 2,0 l/min con totalizador para poder ajustar el caudal de aplicación a uno preseleccionado y finalizar el recubrimiento cuando se haya sobrepasado la cantidad de solución prefijada
  - Anemómetro: medición y control del caudal de entrada de aire

- **Cuadro de mando** pantalla táctil color 6" colocada integrada en bancada del equipo. Además de la pantalla se incluyen los siguientes elementos:

  - Pulsador de seta "Paro-Emergencia".
  - Manómetro diferencial para medida colmatación filtro entrada aire (figura 8).
  - Manómetro diferencial para medida colmatación filtro salida aire (figura 8).

- **Gestión y control** del equipo mediante PLC XXXXXXXX y pantalla táctil color de 6".
  Se incluye un videorregistrador digital de 12 líneas cumplimiento con Norma 21 CFR. Para 12 señales 4-20 mA, con programa para poder realizar regis-

tro electrónico de datos de proceso y realizar el volcado electrónico codificado mediante tarjeta Pcmecía a PC del cliente. Gestión de los datos encriptados en PC según 21 CFR. Sistema con diferentes niveles de acceso gestionado mediante seguridad binaria. Realización Audit Trail. Inviolabilidad de la cadena de seguridad garantizada.

El modelo a cualificar incluye las siguientes opciones adicionales:

AMPLIACIÓN PARA GRANULACIÓN: incluye nuevo recipiente para granulación. Adición en cuerpo de 1 entronque para colocación de lanza de pulverización. Lanza de pulverización con pistola binaria (3-6 bar) con boquilla 1,2 mm (S077026). Bomba peristáltica (XXXXXX 520U/X2) ya incluida en el equipo base para recubrimiento. Un filtro multimangas (XXXXXXX) con cilindro neumático para sacudida automatizada del filtro y válvula de corte en salida para cerrar durante sacudida del filtro.

EJECUCIÓN CON DOS FILTROS PARA PROCESO GRANULACIÓN CONTINUO: incluye dos cámaras con dos filtros multimangas con sus correspondientes válvulas y cilindros de sacudida y actualización del programa para conseguir que el proceso de granulación sea continuo, sin paros del proceso durante la sacudida del filtro. Con ello se reducen los tiempos de producción y se optimiza el proceso de granulado - recubrimiento.

G. FUNCIONAMIENTO

G.1.- ELEMENTOS FUNCIONALES

INTERRUPTOR GENERAL ON/OFF

Función: activar la tensión y el aire comprimido en el cuadro de maniobra.

Indicación: el sistema de control se activa indicando que el equipo está en funcionamiento.

Precondiciones: los suministros eléctrico y neumático están disponibles.

PARO DE EMERGENCIA

Función: la máquina para inmediatamente cortando el suministro eléctrico y el aire comprimido.

Indicación: texto de alarma, alarma luminosa roja y alarma acústica en pantalla principal.

Precondiciones: cualquiera.

G.2. FUNCIONES BÁSICAS

FILTRACIÓN, CALENTAMIENTO, SECADO Y ENFRIAMIENTO

Función: se produce la filtración, el calentamiento, secado o enfriamiento del producto, siendo establecidos los valores de apertura de las compuertas,

velocidad del ventilador y temperatura de aire de entrada mediante valores de consigna.

Indicación: el estado de los diferentes elementos es indicado por pilotos luminosos verdes en la pantalla.

Precondiciones:

- Máquina con tensión
- Suministro de tensión y aire comprimido OK
- Parada de emergencia no activada
- Recipiente en posición
- Juntas presurizadas

Elementos del proceso: durante este proceso y en modo manual o automático se activan los siguientes elementos:

- Ventilador de extracción (velocidad según consigna)
- Batería de calentamiento, que se regula según la temperatura de consigna
- Válvula del aire comprimido para presión de mantenimiento de la pistola

GRANULACIÓN/RECUBRIMIENTO

Función: se produce la granulación/recubrimiento mediante la pulverización de la solución sobre el producto. Hay que establecer los valores de velocidad del ventilador, temperatura de aire de entrada mediante valores de consigna, presión de pulverización y velocidad de la bomba.

Indicación: el estado de los diferentes elementos es indicado por pilotos luminosos verdes en la pantalla.

Precondiciones:

- Máquina con tensión
- Suministro de tensión y aire comprimido OK
- Parada de emergencia no activada
- Recipiente en posición
- Juntas presurizadas

Elementos del proceso: durante este proceso y en modo manual o automático se activan los siguientes elementos:

- Ventilador de extracción (velocidad según consigna)
- Batería de calentamiento, que se regula según la temperatura de consigna
- Bomba peristáltica (velocidad según consigna)
- Válvula del aire comprimido para la presión de pulverización
- Válvula del aire comprimido para presión de mantenimiento de la pistola

G.3. LOOPS DE CONTROL Y REGULACIÓN

Se distinguen 3 tipos de loops:

- Loops en los que hay control y ***autorregulación*** del parámetro, es decir, el propio sistema regula el parámetro concreto en función del valor de consigna introducido (por ejemplo, temperatura aire de entrada).
- Loops en los que ***sólo*** hay ***control*** del parámetro, es decir, el valor del parámetro "sólo" se visualiza en la pantalla táctil dando una información al usuario (por ejemplo, temperatura de producto). Se puede establecer a nivel de ***software*** un valor de consigna cuya finalidad es únicamente servir como trip-point en alguna de las fases del proceso o como límite que al ser sobrepasado da una señal / mensaje de alarma.
- Loops en los que hay control y ***regulación manual*** del sistema (por ejemplo, presión de pulverización). En este caso hay un elemento que controla el valor del parámetro y además el usuario puede modificar ("regular") este valor según le convenga introduciendo un valor de consigna.

CONTROL Y AUTORREGULACIÓN DE LA TEMPERATURA DE ENTRADA (Fig 7.2)

Función: control y regulación de la temperatura de entrada en función de los valores de consigna introducidos en el sistema de control, los cuales son transmitidos al PLC.

Control y Autorregulación: el control es realizado por la sonda de temperatura, la cual transmite el valor a un convertidor que da una salida 0-10 Vcc hacia el registrador y PLC y de este último al sistema de control. Modificando el valor de consigna en la pantalla táctil se produce la regulación del sistema, transmitiéndose la señal vía PLC al regulador, el cual envía una señal análoga (4-20 mA) a un convertidor que transforma esta señal activando o desactivando los relés de estado sólido.

Señales de *feedback*: los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la temperatura de entrada.
- Valor de consigna de la temperatura de entrada.

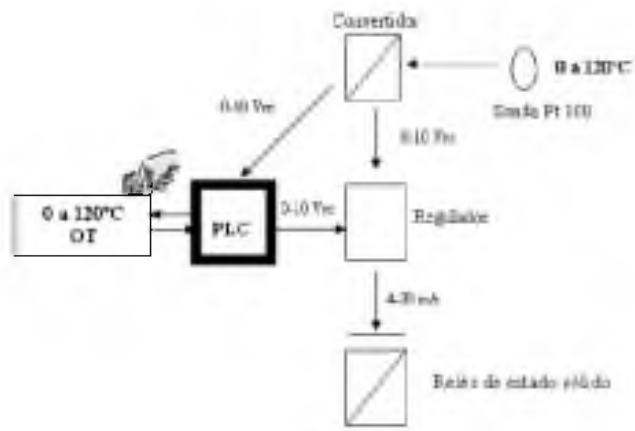


Figura 7.2.

CONTROL Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN DEL AIRE DE PULVERIZACIÓN (figura 7.3)

Función: control y regulación de la presión del aire de pulverización en función de los valores de consigna Introducidos en el sistema de control, los cuales son transmitidos al PLC.

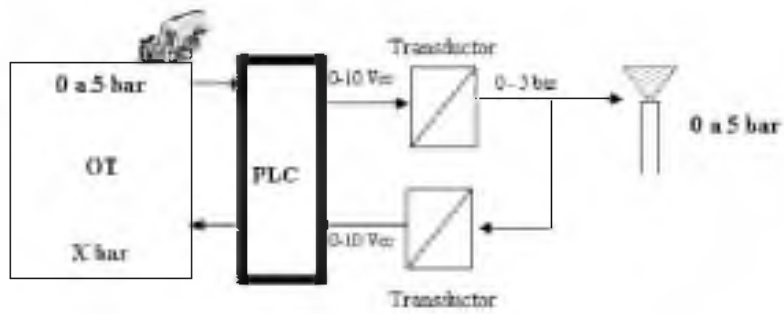


Figura 7.3.

Control y regulación: la regulación es realizada en la pantalla táctil ajustando el valor de presión de pulverización deseado y a través del PLC transmitido a un transductor proporcional de entrada 0-10 Vcc y salida 0-5 bar. El valor resultante es recibido por un transductor de presión con salida 0-10 Vcc dirigida al PLC y mostrado en la pantalla táctil.

Señales de feedback: los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la presión de pulverización.
- Valor de consigna de la presión de pulverización.

CONTROL DEL CAUDAL DE PULVERIZACIÓN (Fig 7.4)

Función: control del caudal de pulverización mediante un caudalímetro.

Control: realizado por el caudalímetro, el cual da una salida de 4-20 mA dirigida al PLC y al registrador.

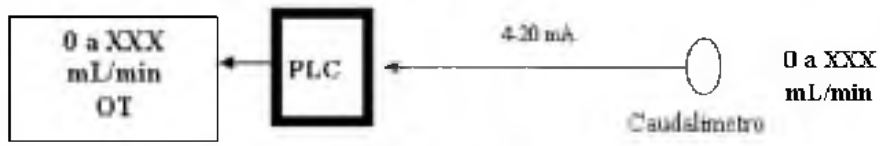


Figura 7.4.

Señales de *feedback*:
Los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual del caudal de pulverización.
- Velocidad actual de la bomba.
- Velocidad de consigna de la bomba.

CONTROL DE LA TEMPERATURA DE SALIDA (figura 7.5)

Función: control de la temperatura de salida a través de una sonda de temperatura.

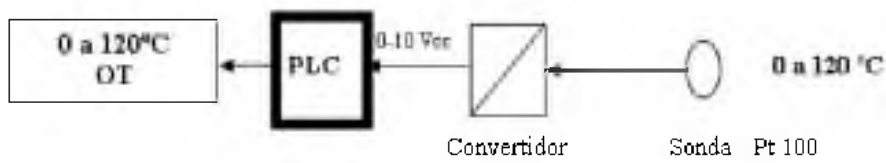


Figura 7.5.

Control: realizado por la sonda de temperatura, la cual transmite el valor a un convertidor de medida, que da una salida de 0-10 Vcc dirigida al PLC y al registrador.

Señales de *feedback*: Los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la temperatura de salida.

CONTROL DE LA TEMPERATURA DE PRODUCTO (figura 7.6)

Función: control de la temperatura de producto a través de una sonda de temperatura.

Control: realizado por la sonda de temperatura, la cual transmite el valor a un convertidor de medida, que da una salida de 0-10 Vcc dirigida al PLC y al registrador.

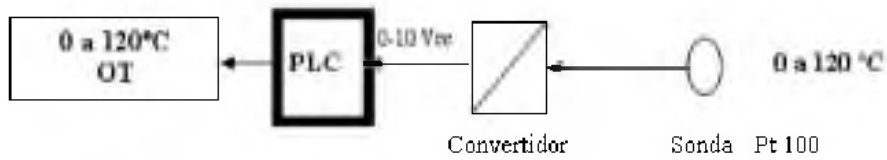


Figura 7.6.

Señales de *feedback*: los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la temperatura de producto.

CONTROL DE LA DEPRESIÓN FONDO EQUIPO (Fig 7.7)

Función: control de la depresión del fondo equipo que nos indica el grado de colmatación de la malla de producto.

Control: realizado por 2 transmisores de presión colocados en el fondo del equipo y en el recipiente que transforman el valor de la presión en una señal de 4-20 mA dirigida al PLC.

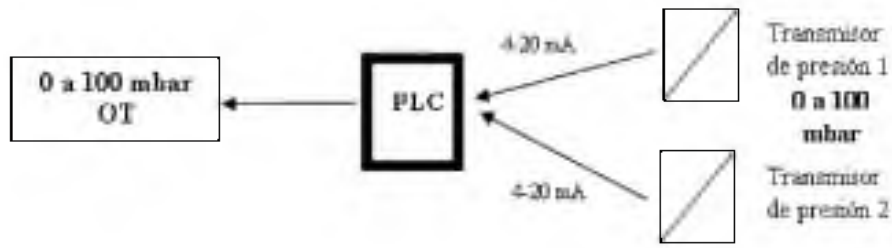


Figura 7.7.

Señales de *feedback*: los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la depresión fondo equipo.

CONTROL DEL CAUDAL DE AIRE (Fig 7.8)

Función: control del caudal de aire a través de un anemómetro.

Control: realizado por un anemómetro, el cual transmite el valor a un convertidor de frecuencia-corriente, que da una salida programable de 0-10Vcc dirigida al PLC y al registrador.

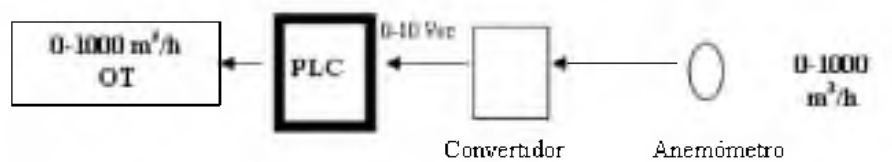


Figura 7.8.

Señales de *feedback*:

Los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual del caudal de aire.

G.4. ELEMENTOS DEL PROCESO

ELEMENTO	**FUNCIÓN**	**CONTROL**	**SEÑALES DE *FEED-BACK***
SONDA TEMPERATURA AIRE DE ENTRADA	Medir la temperatura del aire de entrada del WSG	El valor de temperatura es transmitido a un regulador que da una salida 0-10 Vcc. Esta señal análoga es entonces enviada al PLC	Temperatura de aire de entrada en pantalla y registrador
VARIADOR DE FRECUENCIA DEL VENTILADOR	Modificar la velocidad del ventilador de extracción	El valor de la velocidad del ventilador establecido en el sistema de control hace cambiar la frecuencia del variador que a su vez modifica la velocidad del ventilador	Frecuencia del motor en el display del variador
SONDA TEMPERATURA AIRE SALIDA	Medir la temperatura del aire de salida del WSG	El valor de temperatura es transmitido a un regulador que da una salida 0-10 Vcc. Esta señal análoga es entonces enviada al PLC	Temperatura de aire de salida en pantalla y registrador
CAUDALÍMETRO	Medir el caudal de pulverización	El valor del caudal de pulverización se transmite al PLC con una salida 4-20 mA	Caudal de pulverización en pantalla y registrador
SONDA TEMPERATURA PRODUCTO	Medir la temperatura del producto	El valor de temperatura es transmitido a un regulador que da una salida 0-10 Vcc. Esta señal análoga es entonces enviada al PLC	Temperatura del producto en pantalla y registrador
REGISTRADOR DIGITAL DE 12 LÍNEAS	Registrar los parámetros críticos del proceso	Cumplimiento FDA 21 CFR Parte 11	–
BOMBA PERISTÁLTICA	Impulsar el líquido de pulverización	El valor de la velocidad de la bomba se transmite desde la pantalla táctil	Velocidad de la bomba en pantalla
TRANSDUCTORES DEPRESIONES	Medir las depresiones del fondo y filtro equipo	El valor de las presiones es transmitido a un convertidor. Esta señal análoga es entonces enviada al PLC	Depresión de filtro y fondo en pantalla y registrador
ANEMÓMETRO	Medir el caudal de aire	El valor del caudal de aire se transmite al PLC con una salida 0-10 Vcc	Caudal de aire en pantalla y registrador

G.5. PRINCIPALES VALORES DEL PROCESO

A continuación se detallan los parámetros relevantes del proceso, el rango de los valores que pueden tomar, si pueden ser controlados / regulados y cuales se visualizan en el registrador.

Parámetros del proceso	**Rango**	**Unidad**	**Control**	**Regulación**	**Autorregulación**	**Visualización en registrador**
Velocidad del ventilador de extracción	0-100	%	Sí	No	No	No
Temperatura aire de entrada	0-120	C	Sí	No	Sí	Sí
Temperatura aire de salida	0-120	°C	Sí	No	No	Sí
Temperatura de producto	0-120	C	Sí	No	No	Sí
Presión de pulverización	0-5	bar	Sí	Sí	No	No
Caudal de pulverización	0-1 600	mL/min	Sí	No	No	Sí
Velocidad de la bomba peristáltica	0-100	%	Sí	Sí	No	No
Depresión filtro equipo	0-100	mbar	Sí	No	No	Sí
Depresión fondo equipo	0-100	mbar	Sí	No	No	Sí
Caudal de aire de entrada	0-1.000	m³/h	Sí	No	No	Sí

G.6. FUNCIONES DE SEGURIDAD

Para garantizar la seguridad de los operarios se han instalado las siguientes funciones de seguridad:

PARADA DE EMERGENCIA

Al pulsar el botón de Paro de Emergencia la máquina es desconectada. Se paran todos los motores y todas las válvulas y compuertas se cierran o permanecen en su última posición.

VENTILADOR

El ventilador no puede ponerse en marcha si no se cumplen las siguientes premisas:

- Recipiente en posición
- Juntas hinchadas

- Instalación sin anomalías
- Interruptor principal conectado
- Filtros en posición superior

INICIO DEL PROCESO

Sólo se puede iniciar el proceso si el recipiente está en posición y las juntas están hinchadas.

TEMPERATURA DE SEGURIDAD

Al llegar la temperatura de entrada al valor establecido de seguridad, la calefacción deja de funcionar.

VENTILADOR-CALEFACCIÓN

- Con el ventilador parado no es posible poner en marcha la calefacción.
- Con la calefacción en marcha no es posible detener el ventilador.

PRESIÓN DE MANTENIMIENTO

La presión de mantenimiento (1,5 bar) siempre está en marcha para evitar la obturación de la boquilla de la pistola de pulverización.

VENTILADOR-PULVERIZACIÓN

No es posible poner en marcha la pulverización con el ventilador parado.

G.7. FUNCIONES DE ALARMA Y MENSAJES

El PLC distingue entre alarmas y límites excedidos. Las alarmas son causadas normalmente por fallos de ***hardware*** y son detectados por el equipo. La consecuencia habitual es que el equipo y la máquina se paren. En el caso de las alarmas es necesaria la actuación del operador para confirmar la alarma y poder continuar el proceso.

Los límites (inferior y/o superior) son controlados por el PLC, donde se pueden definir los límites y las actividades que deben ocurrir en caso de que se excedan. En el caso de los límites, el proceso continúa automáticamente una vez ha dejado de excederse el límite que había causado la reacción (paro de calefacción o pulverización).

Si se activa una alarma, un mensaje indicará el mal funcionamiento del equipo. Las alarmas se pueden visualizar en pantalla con su correspondiente texto.

LISTA DE ALARMAS

Alarma	**Causa**	**Indicación**	**Reacción**
Fallo paro de emergencia	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo regulador temperatura	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo motoprotector ventilador	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo variador ventilador	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo aire comprimido	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo recipiente equipo	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema

VALORES LÍMITE

Alarma	**Límites**	**Indicación**	**Reacción**
T^a salida > máximo	*Software*	Alarma / Piloto / mensaje	Paro calefacción
T^a producto > máximo	*Software*	Alarma / Piloto / mensaje	Paro calefacción
T^a salida < mínimo	*Software*	Alarma / Piloto / mensaje	Ninguna
P aire pulverización < mínimo	*Software*	Alarma / Piloto / mensaje	Paro pulverización
Caudal pulverización < mínimo	*Software*	Alarma / Piloto / mensaje	Paro pulverización
Caudal pulverización > máximo	*Software*	Alarma / Piloto / mensaje	Paro pulverización

H. SISTEMA DE CONTROL

Es un sistema de control moderno basado en unidades estándar PLC (Controlador programable lógico) y OT (Terminal operador).

Con este sistema se consigue Incrementar la eficiencia del control del equipo debido a los siguientes factores:

- lista detallada de mensajes y alarmas
- guía de funcionamiento integrada
- paneles de control más pequeños

El ***software*** se divide en dos partes (figura 7.9):

- Visualización (OT): programa de pantalla táctil que permite controlar y visualizar los parámetros y funciones más relevantes del proceso.

- Sistema PLC: Programa PLC

El *software* se divide en módulos estándar y no estándar.

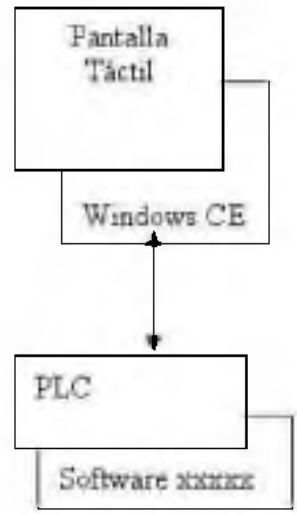


Figura 7.9.

H.1. FUNCIONAMIENTO MANUAL

El sistema de control permite el funcionamiento manual del equipo, es decir, funciones individuales pueden ser conectadas y desconectadas desde el panel. La modificación manual de la mayor parte de los valores nominales es también posible. Para hacer funcionar el equipo hay que pulsar las teclas de función de la pantalla táctil, que sólo se activarán si el estado actual del equipo lo permite.

H.2. FUNCIONAMIENTO AUTOMÁTICO

Con la opción "automático" se puede hacer funcionar un proceso mediante la previa introducción de las variables del proceso. En el siguiente cuadro se resumen los parámetros a introducir antes de iniciar el ciclo.

Parámetros del proceso automático (receta)

FASE 1: CALENTAMIENTO - Tiempo (min) - T aire entrada (C) - T producto (C) - Velocidad ventilador (%) - Tiempo sacudida (s) - Pausa tiempo sacudida (s)	FASE 4: SECADO 1 - Tiempo (min) - T aire entrada (C) - T producto (C) - Tiempo sacudida (s) - Pausa tiempo sacudida (s)
FASE 2: GRANULACION/RECUBRIMIENTO 1 - Tiempo (min) - T aire entrada (C) - Velocidad bomba (%) - Presión de pulverización (bar) - Tiempo sacudida (s) - Pausa tiempo sacudida (s)	FASE 5: SECADO 2 - Tiempo (min) - T aire entrada (C) - T producto (C) - Tiempo sacudida (s) - Pausa tiempo sacudida (s)
FASE 3. GRANULACIÓN/RECUBRIMIENTO 2 - Tiempo (min) - T aire entrada (°C) - Velocidad bomba (%) - Presión de pulverización (bar) - Tiempo sacudida (s) - Pausa tiempo sacudida (s)	FASE 6: ENFRIAMIENTO - Tiempo (min) - T aire entrada (°C) - T producto (°C) - Tiempo sacudida (s) - Pausa tiempo sacudida (s)

H.3. NIVELES DE *PASSWORD*

Existen 4 niveles de ***password***:

- Nivel 9: Proveedor
- Nivel 7: Mantenimiento
- Nivel 5: Técnico
- Nivel 1: Operarlo

Sólo el nivel superior puede editar ***passwords*** de niveles inferiores. Los privilegios de cada nivel se detallan a continuación:

ACCIÓN	**NIVEL 1**	**NIVEL 5**	**NIVEL 7**	**NIVEL 9**
Mando manual	SI	SI	SI	SI
Mando automático	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Elaborar recetas	NO	SI	SI	SI
Gráficas	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Mensajes y alarmas	SI	SI	SI	SI
Mando utilidades	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Fecha	NO	SI	SI	SI
Hora	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Estado variables	NO	NO	SI	SI
Ajustes sistema	NO	NO	NO	SÍ
Contraste	NO	SI	SI	SI
Elaboración *password*	NO	SI*	SÍ*	SÍ

* de un nivel igual o inferior

ESTRUCTURA DE RECETAS

El proceso automático se iniciará según receta transferida, ejecutándose cada una de las fases según parámetros consigna establecidos. El salto entre fases se producirá según la siguiente tabla.

TABLA SALTO DE FASES

FASE INICIAL	FASE SIGUIENTE	CONDICIONES DE SALTO
INICIO PROCESO	CALENTAMIENTO	Pulsar orden de inicio en pantalla Condiciones de inicio OK
CALENTAMIENTO	GRANULACIÓN/ RECUBRIMIENTO 1	Tiempo establecido
GRANULACIÓN/ RECUBRIMIENTO 1	GRANULACIÓN/ RECUBRIMIENTO 2	Tiempo establecido
GRANULACIÓN/ RECUBRIMIENTO 2	SECADO 1	Tiempo establecido
SECADO 1	SECADO 2	Tiempo establecido
SECADO 2	ENFRIAMIENTO	Tiempo establecido
ENFRIAMIENTO	FIN PROCESO	Tiempo establecido

SISTEMA DE ADQUISICIÓN DE DATOS

El sistema de adquisición de datos (registrador) permite almacenar los siguientes parámetros:

- Temperatura de aire de entrada (°C)
- Temperatura de aire de salida (°C)
- Temperatura de producto (°C)
- Caudal de pulverización (ml/min)
- Depresión filtro equipo (mbar)
- Depresión fondo equipo (mbar)
- Tiempo de sacudida (s)
- Tiempo de pausa (s)
- Presión de pulverización
- Caudal de aire (m^3/h)

La exportación de los datos puede realizarse a través del puerto USB del registrador.

PANTALLAS

A continuación (Figura 7.10) se detallan las pantallas previstas para el funcionamiento del equipo. Las pantallas se adaptarán a las necesidades concretas del cliente.

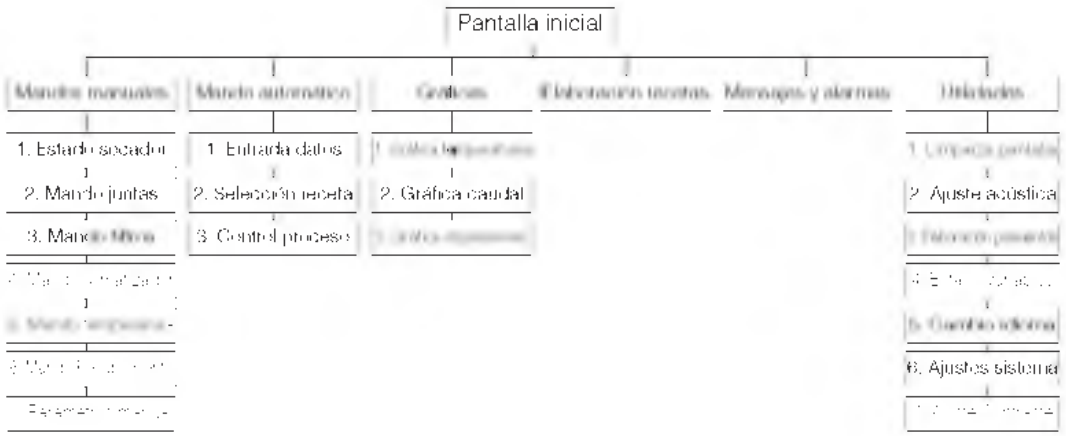


Figura 7.10.

ACTIVIDAD 4 DQ: REQUERIMIENTOS y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Se adjunta la tabla de requerimientos del proyecto en el que se describen los requerimientos de diseño del equipo.

REQUERIMIENTO	**ESPECIFICACIONES**
Material	AISI-316L todas las partes en contacto con producto, resto en AISI-304. Silicona sanitaria
Acabados	Pulido interior espejo Ra< 0,6. Pulido exterior satinado grano 180 Ra< 0,8
Capacidad producción	30 – 60 Kg
Caudal aire	= 2.500 m³/h
Filtración impulsión	G4 (EN779) + F8 (EN 779)
Medio de calefacción	Eléctrica (= 24 kW)
Rango temperatura	20 C/50 HR a 70 C
Ventilador	11.5 kW.. 1.100 mm.c.a.
Filtros producto	Tipo multimangas sacudible
Filtración extracción	G4 (EN779) + F8 (EN 779)
Servicios	Electricidad 3 x 380 v / 50 Hz. + PN Aire comprimido. 6 bar = 40 Nm3/h (inc pistola)
Ejecución eléctrica	Normal No-Ex

ACTIVIDAD 5 DQ: INFORME DE LA CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO

Finalizadas las actividades de cualificación del diseño se verifica, para cada una de ellas, que se cumplen los requerimientos de diseño necesarios para el equipo de lecho fluido modelo _____ y que cumplen con las URS nº XXXXXXXXV aprobadas por el equipo de cualificación.

No se han detectado puntos críticos ni puntos susceptibles de mejora. Es por ello por lo que se inicia la siguiente fase de la cualificación de la instalación (IQ).

3.5.2.- Protocolo de la cualificación de la instalación (IQ)

Descripción: Este documento sirve para la aprobación del protocolo por parte de Glatt Labortecnic y del cliente. La documentación es válida sólo para el proyecto que se presenta a continuación	
Equipo: EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX	
ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE LA IQ	
ACTIVIDAD	ORDEN
Verificación de la finalización de la DQ	1
Verificación componentes fundamentales de la instalacion para Inspección física del diseño	2
Servicios, fluidos y energías	3
Verificación de esquemas eléctrico - neumáticos	4
Verificación entradas / salidas PLC	5
Mantenimiento: Programa preventivo / Procedimientos. Lista de recambios	6
Calibración elementos de campo: Certificados y plan de calibración.	7
Documentación. Check-list	8
Informe de la cualificación de la instalación (IQ)	9

A. Objetivos

Describir el procedimiento a seguir para la cualificación de la instalación de la máquina con objeto de:

- Verificar que la máquina ha sido instalada según define el diseño.
- Comprobar la existencia y adecuación de la documentación.

B. Alcance

Esta cualificación comprende el EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXXX

C. Responsabilidades

Al proveedor le corresponde la planificación y presentación de los protocolos de cualificación, así como la realización de las diferentes actividades del protocolo, desarrollando la inspección física del diseño, aportando la documentación necesaria para la realización de la cualificación de la instalación y validación de los esquemas eléctricos y neumáticos. El cliente deberá realizar la verificación de las diferentes actividades realizadas, así como realizar el informe parcial de la cualificación de la instalación.

D. Criterios de aceptación

La cualificación de la instalación debe demostrar que los equipos han sido instalados en concordancia con los siguientes criterios de aceptación:

- Los equipos, componentes y aparatos auxiliares deben estar claramente descritos con el nombre del fabricante, marca y modelo.
- Los materiales de construcción deben estar de acuerdo con las especificaciones de diseño y deben ser los idóneos para su aplicación.
- Los filtros asociados al sistema/equipos deben estar documentados con: nombre del fabricante, marca, modelo, especificación y uso al cual van destinados.
- En los sistemas controlados de forma automática debe disponerse de copias de seguridad de los programas de ***software*** y del manual de operaciones.
- Las conexiones eléctricas deben cumplir con el código estándar aplicable y los esquemas de la instalación (eléctricos, neumáticos, hidráulicos) deben estar cualificados.
- Debe ser verificada cada una de las conexiones a los diferentes fluidos necesarios para el sistema.
- Debe disponerse de todos los documentos de certificados necesarios.
- Debe comprobarse el programa recomendado de mantenimiento preventivo para asegurar que el sistema funcionará en las condiciones adecuadas.
- La documentación del proveedor debe estar identificada correctamente y debe incluir en el futuro las modificaciones.

E. Actividades de cualificación de la instalación

Para la realización de la cualificación de la instalación se llevarán a cabo las siguientes actividades:

1. Verificación de la finalización de la DQ
2. Check-list de la instalación (Inspección física del diseño)

3. Servicios, fluidos y energías
4. Verificación de esquemas eléctrico – neumáticos
5. Verificación de entradas y salidas de PLC
6. Mantenimiento: programa preventivo y lista de recambios
7. Calibración: certificados y plan de calibración
8. Documentación: check - list
9. Informe de la cualificación de la instalación

ACTIVIDAD 1 IQ: VERIFICACIÓN DE LA FINALIZACIÓN DE LA DQ

Informe de verificación de finalización de la DQ

Antes de iniciar la Cualificación de la Instalación (IQ), el equipo de validación ha verificado que se han realizado todas las actividades correspondientes a la DQ (Cualificación de Diseño). Asimismo se comprueba que no existe ningún punto crítico pendiente de solucionar, razón por la cual el equipo de validación inicia la fase de IQ.

ACTIVIDAD 2 IQ: VERIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (INSPECCIÓN FÍSICA DEL DISEÑO)

Se ha realizado la comprobación de la instalación de los componentes, del conexionado y de su instalación. Se adjunta la lista de comprobación (check-list) de la instalación, la cual comprende los equipos principales, equipos auxiliares, componentes e instrumentación, detallándose marca, modelo y características de todos los componentes de la maquinaria.

Por motivos de espacio se adjunta una única tabla a modo de ejemplo.

LISTA DE COMPROBACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Y25	MINIDISTRIBUIDOR DE MANDO ELECTRONEUMÁTICO	NP	520.00.001	OK No OK	OK No OK
Y26	VÁLVULA REGULADORA DE PRESIÓN	NP	R119G02J	OK No OK	OK No OK
P26	MANÓMETRO	NP	ESCALA 0-7 BAR	OK No OK	OK No OK
U29	TRANSDUCTOR DE PRESIÓN	NP	PMC-131-A11F1A1R	OK No OK	OK No OK
X26	ENCHUFE RÁPIDO	NP	9201.21.13	OK No OK	OK No OK
Y31-Y34	MINIDISTRIBUIDOR DE MANDO ELECTRONEUMÁTICO	NP	520.00.005	OK No OK	OK No OK
Y36-Y38	MINIDISTRIBUIDOR DE MANDO ELECTRONEUMÁTICO	NP	520.00.005	OK No OK	OK No OK
Y32	CLAPET ANTIRRETORNO	NP	346.00.124	OK No OK	OK No OK
N32	REGULADOR DE PRESIÓN	NP	342.00.033	OK No OK	OK No OK
P32	MANÓMETRO	NP	ESCALA 0-7 BAR	OK No OK	OK No OK
B34	PRESOSTATO REGULABLE	NP	304.00.009	OK No OK	OK No OK
B38	PRESOSTATO REGULABLE	NP	304.00.009	OK No OK	OK No OK

NP: No Procede (no se detallan nombres de marcas)

ACTIVIDAD 3 IQ: SERVICIOS, FLUIDOS Y ENERGÍAS

Se han verificado las características (parámetros y especificaciones) y conexiones de servicios, fluidos y energías necesarias para el correcto funcionamiento de la máquina (electricidad, aire comprimido, vacío centralizado, agua purificada, vapor limpio...). Se adjunta tabla de verificación.

• Electricidad	SÍ
• SAI (Servicio Alimentación ininterrumpida)	NO
• Red informática	NO
• Aire comprimido	SÍ
• Nitrógeno	NO
- Vacío centralizado	NO
- Agua purificada	NO
- Agua industrial	NO
- Agua caliente	NO
- Agua fría	NO
- Vapor limpio	NO
- Vapor industrial	NO
- CIP	NO
- SIP	NO

ELECTRICIDAD	**NECESIDADES DE LA MÁQUINA**
Clase de red: 3 + PE 3 x 400 Vca 50 Hz	Tensión de trabajo: 3 x 400 V + PE / 50 Hz Potencia: 22 Kw
Comprobado Nombre: Fecha:	Verificado Nombre: Fecha:
Observaciones:	

AIRE COMPRIMIDO	**NECESIDADES DE LA MÁQUINA**
Clase de red: CENTRAL	Presión de trabajo = 6 – 7 Bar Consumo. 40 Nm·/h
Comprobado Nombre: Fecha.	Verificado Nombre: Fecha.
Observaciones:	

ACTIVIDAD 4 IQ: VERIFICACIÓN DE ESQUEMAS ELÉCTRICOS

Se verifica que los esquemas eléctrico-neumáticos entregados con la instalación (**Lecho fluido modelo XXXXX, con referencia xxxxx**), se corresponden con la instalación eléctrica realizada.

Para ello se ha verificado durante la instalación y puesta en marcha:

- Color de cables eléctricos.
- Sección de cables eléctricos y tubos neumáticos.
- Conexión entre elementos y cableado.
- Polaridad y paso de corriente.
- Etiquetaje de elementos, cables y tubos

ESQUEMA	VERSIÓN
XXXXXXXX	V1 0 08-04-2009
Verificado 1 Nombre: Fecha:	Verificado 2 Nombre. Fecha:

Se adjunta asimismo copia de los esquemas verificados durante el desarrollo de esta actividad convenientemente firmados y sellados como "cualificados".

ACTIVIDAD 5 IQ: VERIFICACIÓN DE SALIDAS Y ENTRADAS DEL PLC

Se adjunta la lista de comprobación de entradas y salidas del PLC.

ENTRADA / SALIDA	DESCRIPCIÓN	COMPROBACIÓN ELEMENTO/CONSIGNA	RESULTADO
ENTRADAS DIGITALES			
E124.0	Presión general aire correcta	B72	OK No OK
E124.1	Presión hinchado junta inferior recipiente	B73 P =	OK No OK
E124.2	Presión hinchado junta superior recipiente	B74 P =	OK No OK
E124.3	Variador ventilador OK	V14	OK No OK
E124.4	Motorprotector ventilador	Q14 Ajuste =	OK No OK
E124.5	Motoprotector resistencias aire de entrada	Q18 Ajuste =	OK No OK

SALIDAS DIGITALES

A124 0	-----		OK No OK
A124.1	Presión regulación pulverizacion	Y93	OK No OK
A124.2	—		OK No OK
A124 3	Hinchar junta superior recipiente	Y95	OK No OK
A124 4	Deshinchar junta superior recipiente	Y96	OK No OK
A124.6	Deshinchar junta inferior recipiente	Y98	OK No OK
A124.7	Soplado tubos manómetros diferenciales	Y99	OK No OK
A125 0	Sacudida filtro 1	Y102	OK No OK

ACTIVIDAD 6 IQ: MANTENIMIENTO. PROGRAMA, PROCEDIMIENTOS Y LISTA DE RECAMBIOS

Se adjunta el programa de mantenimiento preventivo, los procedimientos correspondientes y la lista de recambios recomendados. También se adjunta el programa y procedimientos de sanitización y limpieza.

PNT	Código	Archivo
Programa de mantenimiento	MAN789-120	FG567 Manual técnico ap 4
Procedimiento de mantenimiento	MAN789-123	FG567 Manual técnico ap 5
Procedimiento de limpieza filtro	MAN789-125	FG567 Manual técnico ap 6
Procedimiento cambio de filtros	MAN789-234	FG567 Manual técnico ap 8

ACTIVIDAD 7 IQ: CALIBRACIÓN. CERTIFICADOS Y PROGRAMA DE CALIBRACIÓN

Se revisan y adjuntan los certificados de calibración de los elementos de campo cuyas mediciones se consideran críticas para el control y gestión del proceso.

PNT	Código	Archivo
Programa de calibración	CAL567-009	FG567 Manual técnico ap 9

ACTIVIDAD 8 IQ: DOCUMENTACIÓN. CHECK - LIST

Se ha realizado un check-list de la documentación, comprobándose la existencia e idoneidad de los planos, manuales de instalación, mantenimiento y operaciones, esquemas eléctricos y neumáticos, así como los certificados de materiales en contacto con el producto.

DOCUMENTACIÓN	MANUAL INSTRUCCIONES	VERIFICADO 1	VERIFICADO 2	OBSERVACIONES
Declaración de conformidad CE	Apartado 1	OK No OK	OK No OK	Nº XXXXXXX
Procedimiento de funcionamiento	Apartado 2	OK No OK	OK No OK	V.1.0 15/06/2009
Datos técnicos componentes	Apartado 3.1	OK No OK	OK No OK	V.1.0 15/06/2009
Plano general	Apartado 3.2	OK No OK	OK No OK	Xxxxxxxxx
Lista de recambios recomendados	Apartado 3.3	OK No OK	OK No OK	
Programa de mantenimiento preventivo	Apartado 4	OK No OK	OK No OK	
Certificados de materiales	Apartado 5	OK No OK	OK No OK	AISI-316L Silicona
Esquemas eléctricos	Apartado 6.1	OK No OK	OK No OK	XXXXXXXXX
Parámetros del Variador	Apartado 6.2	OK No OK	OK No OK	
Hojas de información principales componentes	Apartado 7	OK No OK	OK No OK	Ver listado
Programa PLC	Apartado 8	OK No OK	OK No OK	XXXXXXXXXXX

ACTIVIDAD 9 IQ: INFORME DE LA CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Finalizadas las actividades de cualificación de la instalación se verifica que, para cada una de ellas, se cumplen los criterios de aceptación necesarios para el equipo de lecho fluido modelo _____ y que cumplen con las URS nº XXXXXXXV aprobadas por el equipo de cualificación.

No se han detectado puntos críticos ni puntos susceptibles de mejora. Es por ello por lo que se inicia la siguiente fase de la cualificación operacional (OQ).

3.5.3.- Protocolo de la cualificación operacional (OQ)

Descripción: Este documento sirve para la aprobación del protocolo por parte del proveedor y del cliente La documentación es válida sólo para el proyecto que se presenta a continuación.	
Equipo: EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX	
ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO OQ	
ACTIVIDAD	ORDEN
Verificación de la finalización de la IQ	1
Procedimiento de funcionamiento (PNT)	2
Pruebas de cualificación operacional	3
Informe de la cualificación operacional	4

A.- Objetivos

Describir el procedimiento a seguir para la cualificación operacional de la instalación con el fin de:

- Verificar que el funcionamiento normal del equipo se produce según lo establecido en los manuales de funcionamiento, dentro los márgenes definidos para las variables que han sido consideradas como críticas para el proceso en la DQ.
- Verificar que los sistemas de alarmas y de seguridad de la máquina funcionan según lo establecido en los manuales de funcionamiento.

B.- Alcance

Esta cualificación comprende el EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX.

C.- Responsabilidades

Al proveedor le corresponde la planificación y presentación de los protocolos de cualificación, así como de las pruebas de cualificación operacional, tanto de funcionamiento normal como de funcionamiento anómalo. El cliente deberá realizar la verificación de las diferentes actividades realizadas así como crear el informe parcial de la cualificación operacional.

D.- Criterios de aceptación

La cualificación operacional debe demostrar que el funcionamiento normal y los sistemas de alarmas y seguridades del equipo funcionan según lo esta-

blecido en los manuales de funcionamiento que existen los programas necesarios que garantizan el mantenimiento de estas condiciones a lo largo del tiempo en concordancia con los siguientes criterios de aceptación:

- Las pruebas operacionales deberán llevarse a cabo de forma completa y sistemática.
- Las pruebas operacionales se efectuarán siguiendo PNT de funcionamiento (instrucciones de servicio) para comprobar la idoneidad del procedimiento establecido y que la sistemática escrita responde a la realidad.
- Todas las pruebas y los datos complementarios generados durante la ejecución de los tests operacionales deberán ser adjuntados. Todos los documentos con datos, tablas y/o gráficos deberán ser debidamente identificados con el test al que corresponden, fecha, nombre y firma del operador que los ha registrado y de otra persona que los ha verificado.

E. Actividades de la cualificación operacional

La cualificación operacional se realizará según las siguientes actividades:

1. Verificación de la finalización de la IQ
2. Procedimiento de funcionamiento (PNT)
3. Pruebas de cualificación operacional
4. Informe de la cualificación operacional

ACTIVIDAD 1OQ: VERIFICACIÓN DE LA FINALIZACIÓN DE LA IQ

Informe de verificación de finalización de la IQ

Antes de iniciar la Cualificación Operacional (OQ), el equipo de validación ha verificado que se han realizado todas las actividades correspondientes a la IQ (Cualificación de la Instalación). Asimismo se comprueba que no existe ningún punto crítico pendiente de solucionar, razón por la cual el equipo de validación inicia la fase de OQ.

ACTIVIDAD 2OQ: PROCEDIMIENTO DE FUNCIONAMIENTO (PNT)

El procedimiento de funcionamiento se encuentra en la documentación general entregada por el proveedor (Manual de Instrucciones. Apartado 2).

El procedimiento se considera completo y sistemático. Incluye la descripción del equipo, descripción del montaje, funcionamiento, seguridades, recomendaciones de puesta en marcha y recomendaciones generales de empleo y precauciones.

Por ello se considera correcto para garantizar el buen funcionamiento del equipo.

ACTIVIDAD 3 OQ: PRUEBAS DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

Se adjunta el resumen de las pruebas (tests) de la cualificación operacional (OQ) realizadas sobre el equipo para la verificación de su correcto funcionamiento. El detalle de cada una de las pruebas realizadas se adjunta en el Manual de Cualificación nº XXXXXX sección F4.

Las pruebas se han dividido en dos tipos:

- Pruebas de funcionamiento normal
- Pruebas de funcionamiento anómalo (seguridades y alarmas)

Para cada prueba se definirá:

- Objetivo
- Metodología
- Criterios de aceptación
- Observaciones
- Resultado: conforme/No conforme
- Firma y fecha de realización y verificación

Las pruebas operacionales se han realizado primero en vacío y posteriormente con placebo.

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO NORMAL
PROCESO MANUAL

1.- Objetivo: Comprobación MANDO JUNTAS
2.- Objetivo: Comprobación MANDO FILTROS
3.- Objetivo: Comprobación MANDO VENTILADOR
4.- Objetivo: Comprobación MANDO TEMPERATURA
5.- Objetivo: Comprobación MANDO PULVERIZACIÓN
6.- Objetivo: Comprobación ESTADO EQUIPO
7.- Objetivo: Comprobación PARÁMETROS MANUALES
8.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO VENTILADOR
9.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO CALEFACCIÓN
10.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO PULVERIZACIÓN
11 - Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO PULVERIZACIÓN DURANTE SACUDIDA
12.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO APERTURA / CIERRE COMPUERTAS SALIDA
13.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO MANOMETROS DIFERENCIALES
14.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO TRANSDUCTORES DE PRESIÓN

PROCESO AUTOMÁTICO

1.- Objetivo: Comprobación ELABORACIÓN RECETA
2.- Objetivo: Comprobación PROCESO AUTOMÁTICO
3.- Objetivo: Comprobación CONTROL PROCESO
4.-Objetivo: Comprobación GRÁFICAS
5.- Objetivo: Comprobación MENSAJES Y ALARMAS

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO ANÓMALO

1.-Objetivo: Comprobación de *PASSWORDS* / NIVELES
2.- Objetivo: Comprobación NO INICIO CICLO AUTOMÁTICO SIN RECETA TRANSFERIDA
3.- Objetivo: Comprobación VALORES LÍMITE EN RECETA DE LOS PARÁMETROS
4.- Objetivo: Comprobación VALORES LÍMITE DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS
5.- Objetivo: Comprobación EXISTENCIA PULVERIZACION MANTENIMIENTO SIEMPRE QUE VENTILADOR EN FUNCIONAMIENTO
6.- Objetivo: Comprobación seguridad física: PARO DE EMERGENCIA
7.-Objetivo: Comprobación de los *INTERLOCKS*
8.- Objetivo: Comprobación seguridad física CORTE GENERAL CORRIENTE
9.- Objetivo: Comprobación seguridad física. FALTA AIRE COMPRIMIDO
10.- Objetivo: Comprobación del CONSUMO DE LOS MOTORES Y AJUSTE Y FUNCIONAMIENTO DE LOS MOTOPROTECTORES
11.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO VENTILADOR DEL CUADRO ELÉCTRICO-NEUMÁTICO
12.- Objetivo: Comprobación seguridad física: TEMPERATURA DE SEGURIDAD I
13.- Objetivo: Comprobación seguridades físicas: TEMPERATURA DE SEGURIDAD II
14.- Objetivo: Comprobación seguridades físicas: TERMOSTATO ENFRIAMIENTO RESISTENCIAS
15.- Objetivo: Comprobación PARO PROCESO AL DESACTIVARSE DETECTOR
16.- Objetivo: Comprobación PARO PROCESO AL DESHINCHARSE JUNTAS
17.- Objetivo: Comprobación ALARMAS

Los resultados obtenidos han sido acordes a los criterios de aceptación definidos para cada una de las pruebas.

ACTIVIDAD 4 OQ: INFORME DE LA CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

Finalizadas las actividades de cualificación operacional se verifica que, para cada una de ellas, se cumplen los criterios de aceptación necesarios para el equipo de lecho fluido modelo _____ y que cumplen con las URS nº XXXXXXXV aprobadas por el equipo de cualificación.

No se han detectado puntos críticos ni puntos susceptibles de mejora. Es por ello por lo que el equipo se considera apto para iniciar la cualificación del funcionamiento (PQ) para cada uno de los productos que van ha ser elaborados en el equipo.

Certificado de CUALIFICACIÓN

CERTIFICADO DE CUALIFICACIÓN

Equipo o instalación _____
Código _____
Fecha _____

El presente documento certifica que

- Se han llevado a cabo todas las actividades contempladas en el Master Plan de Cualificación. Todas ellas han sido ejecutadas y verificadas.
- "Good documentation practices" han sido utilizadas.
- Todos los resultados obtenidos cumplen con los criterios de aceptación definidos en los protocolos de cualificación.
- Se ha verificado la existencia e idoneidad de los programas y procedimientos necesarios para garantizar el correcto funcionamiento del equipo durante toda su vida útil· Programas de mantenimiento preventivo y correctivo. programa de calibración. procedimientos de funcionamiento. limpieza. y formación.
- Se han realizado pruebas con producto verificándose el funcionamiento
- Por todo ello el equipo se considera cualificado.

Responsable Equipo Cualificación

Nombre
Firma / Fecha

4.- BIBLIOGRAFÍA

- Metha. A. "Scale up considerations in the fluid bed process for Controlled Release products". Pharm. Tech. 1988

- Eichler. K. "Principles of fluid bed processing". Glatt GmbH Process Technology. 1989.

- Jones. D. "Fluidized bed processing and drying". Pharm. Engineering. March, 1991.

- Salazar Macian, Ramon. "introducción al estudio de la validación. Concepto y generalidades". Validación industral. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Editor Ramon Salazar. Barcelona, mayo de 1999.

- Salazar Macian. Ramon & Lerín Riera Ignacio. ' Validacion de sistemas de producción de agua en la industria farmacéutica" Validación Industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Editor Ramon Salazar Barcelona. mayo de 1999.

- Armendáriz. Gabriel & Lerín. Ignacio & Salazar Ramon. "Diseño de instalaciones y equipos para la fabricación industrial de medicamentos sólidos de administración por vía oral' . Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos Editor Ramon Salazar. Barcelona. enero de 2001.

- Salazar. Ramon & Lerín. Ignacio. ' Estudio del diseño y construcción de una planta farmacéutica de elaboración de formas sólidas de administración por via oral ' Tecnología farmacéutica industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos por via oral (tomo I). Editor Ramon Salazar. Barcelona. diciembre de 2003

- Cusco. J. "Secado en la industria Farmacéutica". Tecnología Farmacéutica. Editor: Ramon Salazar. Romargraf, 2003.

- Lerín, I.. Salazar, R. "Diseño de instalaciones y equipos para la fabricación industrial de productos sólidos". Tecnología Farmacéutica. Ed. R. Salazar. Romargraf, 2003.

- Hall. Harlan S "Scaling of fluid bed coating". Business briefing: Pharmatech. 2004

- Mattes. Robert A "In-line Process Analysis of Residual Moisture in a Fluid Bed Granulator-Dryer using NIR Spectroscopy". 2005

- Levin. Michael. "Pharmaceutical Process Scale Up ' 2nd Edition Volume 157. Taylor and Francis Group. 2006.

TEMA 8.- CUALIFICACIÓN DE UN EQUIPO DE EXTRUSIÓN - ESFERONIZACIÓN

Lerín Riera, Ignacio

1.- Introducción **261**
2.- Proyecto de cualificación: Plan Máster de Cualificación (PMC). Equipo de Extrusión-Esferonización **261**
2.1.- Objeto **262**
2.2.- Estrategia de cualificación **262**
2.3.- Aprobación del plan máster **263**
2.4.- Lista de abreviaturas **263**
2.5.- Revisión histórico documento **264**
2.6.- Equipo de cualificación **264**
2.7.- Planificación del proyecto **265**
2.8.- Actividades de cualificación **267**
2.8.1.- Protocolo de la cualificación del diseño (DQ) **267**
2.8.2.- Protocolo de la cualificación de la instalación (IQ) **277**
2.8.3.- Protocolo de la cualificación operacional (OQ) **284**
3.- Bibliografía **289**

1.- INTRODUCCIÓN

Cualquier equipo que participe directa o indirectamente en el proceso de elaboración y que, por tanto, pueda afectar a la calidad del producto terminado, debe ser cualificado.

Los elementos clave de un programa de cualificación deben ser claramente definidos y documentados en el Plan Máster de Cualificación.

El objeto de un proyecto de cualificación es que éste debe establecer y proveer evidencia documental de que los equipos han sido diseñados de acuerdo con los requerimientos de las "Normas de Correcta Fabricación", que han sido fabricados e instalados en cumplimiento de los requerimientos de diseño y de que funcionan de acuerdo con las especificaciones funcionales.

2.- PROYECTO DE CUALIFICACIÓN: PLAN MÁSTER DE CUALIFICACIÓN (PMC). EQUIPO DE EXTRUSIÓN - ESFERONIZACIÓN

La compra de un equipo es un proyecto con diferentes variables que requiere de una trabajo sistemático que permita garantizar que el resultado final de la compra debe satisfacer las necesidades iniciales que la originaron.

Es por ello que ante la compra de un equipo con cierta complejidad, la primera actividad a desarrollar es plasmar entre todos los departamentos implicados y las necesidades y requerimientos necesarios. Así el Departamento de Producción (o Desarrollo) junto con el Departamento de Ingeniería o Mantenimiento deberán establecer las bases del equipo a comprar y editarán las correspondientes URS (Requerimientos de Usuario).

Este documento (URS) es el que se enviará a los diferentes proveedores de maquinarla con objeto de poder disponer de ofertas de diferentes proveedores y así comparar.

Una vez elegido el proveedor y la máquina, tanto la oferta del proveedor como el pedido de compra deben contemplar la última versión del documento de requerimientos URS con objeto de garantizar desde el inicio del proyecto hasta la puesta en marcha del equipo el cumplimiento con los requerimientos bajo los cuales se realiza el pedido.

El Plan Máster de Cualificación es el primer documento de cualificación a editar y en él se recogerá todo el proyecto, incluyendo desde aspectos organizativos y responsabilidades hasta las diferentes fases del proyecto.

A continuación se adjunta un ejemplo práctico de la cualificación de un equipo de extrusión - esferonización.

2.1.- OBJETO

El estudio de Cualificación es válido para el siguiente proyecto:
Equipo: Equipo de Extrusión – Esferonlzación. Marca XXXX, modelo XXXX.

2.2.- ESTRATEGIA DE CUALIFICACIÓN

El Plan Máster de Cualificación es un documento "vivo" que soporta las actividades de diseño y construcción de cualquier equipo e instalación, su correspondiente funcionamiento, mantenimiento y cualquier cambio durante su ciclo de vida.

El Plan Máster debe presentar un resumen del proyecto completo de cualificación incluyendo estructura de organización, contenido y planificación de las diferentes actividades.

Asimismo debe proveer al equipo de cualificación de las bases estratégicas del sistema de calidad de la compañía y establecer las referencias necesarias con los procedimientos PNT's y documentación requerida.

2.3.- APROBACIÓN DEL PLAN MÁSTER

Laboratorio XXXX	
CUALIFICACIÓN MASTER PLAN	
Documento Referencia:	**XXXXXXX**
Revisión:	**v.XX**
Fecha edición	**___/___/___**
Páginas	**X**

Aprobado por:	**Nombre:**	**Firma:**	**Fecha:**
Producción			
QA			
Ingenieria			

2.4.- LISTA DE ABREVIATURAS

AHU	Air Handling Unit
BP	British Pharmacopoeia
BS	British Standard
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	Current Good Manufacturing Practice
CIP	Clean In Place
Comm.	Commissioning
CPU	Central Processing Unit
DC	Direct Current
DCC	Design Change Control
DQ	Design Qualification
DR	Design Review
EP	European Pharmacopoeia
EU	European Union
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration
FDS	Functional: Design Statement
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
IQ	Installation Qualification
ISPE	International Society of Pharmaceutical Engineers
OQ	Operational Qualification
P&ID	Piping and Instrumentation Diagram
PFD	Process Flow Diagram
PID	Proportional Integral and Derivative
PLC	Programmable logic controller
PQ	Performance Qualification
PV	Process Validation
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QMS	Quality Management System
RA	Risk Assessment
Rev.	Revision
SAT	Site Acceptance Test
SIP	Sterilise/Sanitise In Place
SOP	Standard Operating Procedure
URS	User Requirement Statement

GCP	Good Cleaning Practice	VCC	Validation Change Control
GEP	Good Engineering Practice	VMP	Validation Master Plan
GLP	Good Laboratory Practice		
IA	Impact Assessment		

2.5.- REVISIÓN HISTÓRICO DOCUMENTO

Revisión	Detalles	Fecha	Autor
V 1	Versión inicial	__/__/__	
V 2		__/__/__	
V 3		__/__/__	
—		__/__/__	
—		__/__/__	

2.6.- EQUIPO DE CUALIFICACIÓN

El presente Plan Máster de Cualificación ha sido desarrollado por el Comité de Cualificación de la Compañía XXXXX, el cual es responsable de gestionar su ejecución. Los miembros del equipo se listan en la siguiente tabla y mediante la firma de cada uno de ellos se asegura que las actividades de cualificación serán llevadas a cabo de acuerdo con el presente Plan Máster y sus anexos.

Se recomienda que los miembros del equipo de cualificación incluyan personal de los siguientes departamentos o áreas de conocimiento:

- Producción
- Ingeniería / Mantenimiento
- Garantía de Calidad
- Especialista en cualificaciones / validaciones

Nombre	Posición/Compañía	Iniciales	Firma	Fecha

Responsabilidades

A continuación se detallan las responsabilidades de cada uno de los integrantes del equipo de cualificación.

Departamento de Producción

- Asegurar que los procesos de producción cumplen con los requerimientos GMP.
- Facilitar el desarrollo de las actividades de cualificación.
- Velar por la formación del personal de su departamento.
- Aprobación de los aspectos funcionales de los requerimientos de usuario URS.
- Aprobación de los documentos y procedimientos de trabajo de producción.

Departamento de Ingeniería / Mantenimiento

- Asegurar que los equipos y sistemas necesarios son adecuados para su propósito.
- Asegurar el correcto mantenimiento de los equipos e instalaciones.
- Aprobación de los documentos y procedimientos de trabajo de mantenimiento.
- Programas y procedimientos de calibración.
- Revisión y aprobación de los manuales técnicos de los equipos y sistemas.
- Aprobación de los protocolos de cualificación de las actividades relacionadas.

Departamento de Garantía de Calidad

- Provisión y mantenimiento del sistema de control de la documentación.
- Aprobación de los protocolos de cualificación de las actividades relacionadas.
- Aprobación de los documentos de Control de Calidad.
- Identificar y planificar las actividades de cualificación.
- Proveer de soporte técnico apropiado a las actividades de cualificación.

2.7.- PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO

Consideraciones generales

De acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación y con las *EC Guidelines for Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products*, la docu-

mentación entregada para la realización del proyecto de cualificación será la siguiente:

- Protocolo de la Cualificación del diseño (DQ)
- Protocolo de la Cualificación de la instalación (IQ)
- Protocolo de la Cualificación operacional (OQ)

Estos protocolos incluyen:

- Objetivo
- Alcance
- Criterios de aceptación
- Actividades del protocolo

Debe tenerse en cuenta que no podrá comenzar una fase de la Cualificación si existe algún punto crítico sin resolver de fases posteriores.

Organización del proyecto

La organización requiere un responsable del proyecto por parte del proveedor y otro responsable por parte de Laboratorios XXXXX, S.A.

Responsabilidades

Este apartado define las responsabilidades generales del equipo de cualificación formado por el proveedor, y por Laboratorios XXXXX, S.A.:

Por parte del proveedor:

- Editar el Plan Máster de Cualificación.
- Editar los protocolos de cualificación DQ, IQ & OQ.
- Realizar junto con Laboratorios XXXXX, S.A. las actividades de los protocolos DQ, IQ & OQ (incluidas las pruebas operacionales).
- Editar el Manual técnico del los equipos suministrados.

Por parte de Laboratorios XXXXX, S.A.:

- Disponer de una persona de contacto.
- Coordinación y participación de las actividades del Plan Máster.
- Aprobación de los documentos de cualificación.
- Redactar los informes de cualificación.
- Disponer de los medios adecuados para el correcto desarrollo de las actividades de cualificación.

Estrategia de cualificación

Se define "Cualificación" como el estudio que está destinado a establecer evidencia documentada de que el equipo funciona de acuerdo con los requerimientos de diseño y operacionales, asegurando que todas las fases del sistema (diseño, instalación y operacionabilidad) están de acuerdo con las especificaciones. Al finalizar las fases DQ, IQ & OQ, deberá editarse un informe parcial.

Cualquier desviación detectada deberá ser documentada, detallando para cada una de éstas: medida correctiva, responsable de la ejecución y tiempo estimado de implementación. Estas desviaciones deberán ser documentadas en los informes parciales de cada una de las fases de cualificación.

La cualificación finalizará cuando todas las anomalías detectadas hayan sido corregidas o en su defecto cuando la planificación de las medidas correctoras haya sido aprobada.

2.8.- ACTIVIDADES DE CUALIFICACIÓN

2.8.1.- Protocolo de la cualificación del diseño (DQ)

OBJETIVO

Describir el procedimiento a seguir para la cualificación del diseño de la máquina con el fin de verificar documentalmente que cumple con los requerimientos del proceso.

ALCANCE

Esta cualificación comprende el EQUIPO EXTRUSIONADOR – ESFERONIZADOR. Marca XXXX y modelo XXXX.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

La cualificación del diseño debe demostrar que el diseño del equipo cumple con los requerimientos del proceso en concordancia con los siguientes criterios de aceptación:

Act	**ACTIVIDADES**
1DQ	Análisis de riesgos. Impact Assesment (IA)
2DQ	Especificaciones funcionales (EF)
3DQ	Requerimientos y criterios de aceptación
4DQ	Informe de la cualificación del diseño

- El diseño es adecuado para asegurar el cumplimiento de las normas GMP's.
- Los documentos deben ser completos, dando una descripción sistemática y correcta de las características más importantes.

Las actividades a realizar son las siguientes:

1DQ.- Análisis de riesgos (RA's): impact assessment (iA)
2DQ.- Especificaciones funcionales (EF)
3DQ.- Requerimientos y criterios de aceptación
4DQ.- informe de la cualificación del diseño

1DQ.- ANÁLISIS DE RIESGOS (RA's): IMPACT ASSESSMENT (IA)

Con objeto de simplificar el proceso de cualificación y de minimizar actividades innecesarias, se realizará un ejercicio de impact Assessment (iA). Éste incluirá todo el equipo y servicios relacionados definiendo los requerimientos de cualificación críticos para la calidad del producto.

Un requisito mínimo y esperado es que tanto el equipo como los servicios sean diseñados, instalados y que operen de acuerdo con las GMP y con las GEP (Good Engineering Practice).

Los datos recogidos de este análisis iA serán utilizados como información en los protocolos de cualificación, como instrumentos críticos y criterios de aceptación.

También serán considerados en el caso de acometer cualquier cambio en el equipo o servicios para ayudar a definir los criterios de re-cualificación.

Análisis de Riesgos (Risk Assessment)

Se desarrollará un análisis de riesgos (RAs) con objeto de identificar y desafiar todos los procesos de instalación, operación, limpieza y mantenimiento.

Estudiado el diseño del equipo extrusionador – esferonizador nº XXXX, se relacionan los puntos de críticos del diseño, es decir, aquellos puntos que su defecto o falta de mantenimiento pudiera conllevar un mal funcionamiento de la instalación, afectar a la calidad del producto elaborado así como a la seguridad del personal y del propio equipo. En este análisis se relaciona para cada posible riesgo la gravedad que supondría, la facilidad de su detección, así como las acciones a llevar a cabo y observaciones.

Para facilitar la exposición se han utilizado los siguientes códigos:

- A: Alto
- M: Medio
- B: Bajo
- MB: Muy bajo

En relación a la gravedad de los riesgos estudiados, cabe resaltar que sólo se han determinado con el código "A" (gravedad alta) aquellos que se considera que pudieran afectar directamente a la calidad del producto o a la seguridad de las personas. El código "MB" ha sido añadido con objeto de permitir definir con mayor precisión algunas de las probabilidades de riesgo, debido a que si bien algunos riesgos han sido adjuntados en este análisis, la probabilidad de que sucedan se considera prácticamente nula.

Puntos críticos	Descripción	Gravedad	Detección	Riesgo	Acción preventiva
Dimensión del equipo	Verificación dimensional con objeto de asegurar su futura funcionalidad en la instalación a la cual esté destinado el equipo.	A	A	Operabilidad	Confirmación planos por cliente
Material de construcción	Contacto con el producto: AISI-316L y silicona sanitaria. Resto: AISI-304.	M	A	Calidad del proceso	Verificar el certificado en la actividad IQ correspondiente.
Potencia eléctrica instalación	Debe tenerse en cuenta una potencia total	M	A	Operabilidad	Deben dimensionarse adecuadamente los servicios.
Programa de mantenimiento preventivo	Debe verificarse la idoneidad del programa de mantenimiento preventivo adjuntado con la documentación	M	A	Calidad del proceso Operabilidad	Deben contemplarse las acciones básicas del mantenimiento del equipo.
Iluminación zona de instrumentación. regulación. mantenimiento.	Debe evitarse la existencia de sombras. deslumbramientos y efectos estroboscópicos.	B	A	Operabilidad	Zona de ubicación de la máquina iluminada correctamente
Peligros por electricidad estática	Debe verificarse el diseño de las tomas de tierra.	M	A	Operabilidad	Todas las partes están unidas entre sí mediante conductos metálicos y derivados al suelo a través de su fijación.

2DQ.- ESPECIFICACIONES FUNCIONALES (EF)

Se adjunta el documento de especificaciones funcionales, en el que se describe de manera sistemática y exhaustiva el proceso.

ALCANCE

Esta especificación funcional describe el EQUIPO DE EXTRUSIÓN - ESFERONIZACIÓN marca XXXX y modelo XXXX.

Este documento es válido únicamente para el proyecto relativo al EQUIPO DE LECHO FLUIDO modelo XXXX.

PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO

El proceso de extrusión - esferonización se basa en la extrusión de una masa húmeda y posterior esferonización para obtener partículas esféricas (pellets).

El producto húmedo se carga en una cámara. Mediante el movimiento de unas palas extrusionadoras, el producto húmedo se hace pasar por presión a través de una malla. Existen en total cuatro palas, dos palas que giran en sentido contrario al de otras dos. Como resultado de la acción del giro combinado de estas palas se produce el extrusionado de la masa húmeda.

A continuación este extrusionado pasa a la sección de esferonizado en la cual, mediante movimientos rotatorios y corrientes de aire, se logra el esferonizado del producto.

SECUENCIAS DEL PROCESO

FASE 1: CARGA

Antes de empezar el proceso se produce la carga de la masa húmeda en la tolva de recepción del equipo de extruslonado. Este proceso se realiza mediante un dosificador de husillo desde un equipo High Shear.

FASE 2: EXTRUSIONADO

Se inicia el proceso de extrusionado. Las palas extrusionadoras se ponen en funcionamiento a la velocidad indicada según valores de consigna. Posteriormente se pone en marcha la regulación de la temperatura del aire de entrada mediante resistencias eléctricas.

FASE 3: ESFERONIZACIÓN

El producto extrusionado se descarga por gravedad al equipo esferonizador. Antes de la entrada del producto, el disco esferonizador está en funcionamiento a la velocidad establecida en consigna.

FASE 4: DESCARGA

Finalizado el proceso de esferonización, se procede a la descarga del producto, la cual tiene lugar manualmente.

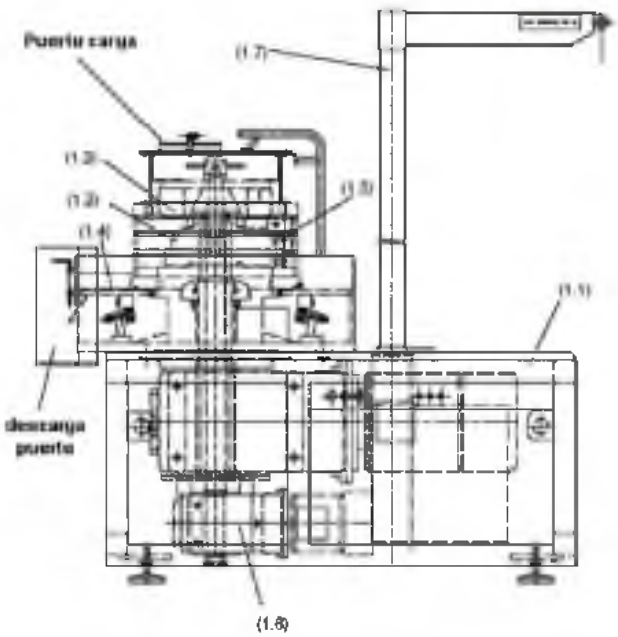
SISTEMA DE CONTROL DEL PROCESO

El funcionamiento del equipo se controla mediante un sistema PLC modelo xxxxxx y una pantalla táctil (sistema de control) color de 6". Ambos sistemas están en permanente contacto intercambiando información. El sistema de control permite al operador visualizar y dirigir el proceso.

El proceso puede realizarse de forma totalmente automática o manual. En el proceso automático pueden guardarse en memoria diferentes programas con las variables críticas del proceso establecidas.

Existen todos los elementos de control necesarios para garantizar la seguridad del proceso. Asimismo, puede realizarse el control de proceso de forma automatizada mediante visualización en pantalla de control de los valores reales de las variables críticas del proceso.

Toda la gestión de datos está protegida por niveles de acceso y queda registrada con ***password,*** fecha y hora en el audit trail. Existen varios niveles de acceso.



1.1. Bancada
1.2. Brazo extrusión (con 4 palas)
1.3. Rotor (2 palas de presión)
1.4. Plato de rotación
1.5. Malla con soporte
1.6. Motor reductor
1.7. Elevador

Figura 8.1.

FUNCIONAMIENTO

ELEMENTOS FUNCIONALES

INTERRUPTOR GENERAL ON/OFF

Función: activar la tensión y el aire comprimido en el cuadro de maniobra.

Indicación: el sistema de control se activa indicando que el equipo está en funcionamiento.

Precondiciones: los suministros eléctricos y neumáticos están disponibles.

PARO DE EMERGENCIA

Función: la máquina para inmediatamente cortando el suministro eléctrico y el aire comprimido.

Indicación: texto de alarma, alarma luminosa roja y alarma acústica en pantalla principal.

Precondiciones: cualquiera.

FUNCIONES BÁSICAS

GIRO DE ROTOR - EXTRUSIONADOR

Función: se produce el giro del rotor y del movimiento de las palas extrusionadoras. La descarga del equipo se abre con objeto de descargar el producto extrusionado al equipo esferonizador.

Precondiciones:

- Máquina con tensión
- Suministro de tensión y aire comprimido OK
- Parada de emergencia no activada
- Descarga abierta

GIRO DISCO ESFERONIZADOR

Función: se produce el giro del rotor esferonizador y al mismo tiempo se pone en marcha el aire de mantenimiento que evita la caída del producto en el interior del equipo.

Indicación: el estado de los diferentes elementos es indicado por pilotos luminosos verdes en la pantalla.

Precondiciones:

- Máquina con tensión
- Suministro de tensión y aire comprimido OK
- Parada de emergencia no activada
- Aire de mantenimiento en marcha

LOOPS DE CONTROL Y REGULACIÓN

CONTROL DE LA TEMPERATURA DE PRODUCTO EN SALIDA DEL EXTRUSIONADOR

Función: control de la temperatura de salida a través de una sonda de temperatura.

Control: realizado por la sonda de temperatura, la cual transmite el valor a un convertidor de medida que da una salida de 0-10 Vcc. dirigida al PLC y al registrador.

Señales de *feedback:* el siguiente valor puede visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la temperatura de salida.

CONTROL Y REGULACIÓN DE LA PRESIÓN DEL AIRE DE PULVERIZACIÓN

Función: control y regulación de la presión del aire de pulverización en función de los valores de consigna introducidos en el sistema de control, los cuales son transmitidos al PLC.

Control y regulación: la regulación es realizada en la pantalla táctil ajustando el valor de presión de pulverización deseado y a través del PLC transmitido a un transductor proporcional de entrada 0-10 Vcc. y salida 0-5 bar. El valor resultante es recibido por un transductor de presión con salida 0-10 Vcc dirigida al PLC y mostrado en la pantalla táctil.

Señales de *feedback:* los siguientes valores pueden visualizarse en el sistema de control:

- Valor actual de la presión de pulverización.
- Valor de consigna de la presión de pulverización.

ELEMENTOS DEL PROCESO

ELEMENTO	FUNCIÓN	CONTROL	SEÑALES DE FEED-BACK
VARIADOR DE FRECUENCIA DEL MOTOR EXTRUSIONADOR	Modificar la velocidad del motor del rotor extrusionador	El valor de la velocidad establecido en el sistema de control hace variar la frecuencia del variador. que a su vez modifica la velocidad del motor	Frecuencia del motor en el *display* del variador
SONDA TEMPERATURA AIRE SALIDA	Medir la temperatura del producto a la salida del extrusionador	El valor de temperatura es transmitido a un regulador que da una salida 0-10 Vcc. Esta señal análoga es entonces enviada al PLC	Temperatura de aire de salida en pantalla y registrador.
VARIADOR DE FRECUENCIA DEL MOTOR ESFERONIZADOR	Modificar la velocidad del motor del rotor esferonizador	El valor de la velocidad establecido en el sistema de control hace variar la frecuencia del variador que a su vez modifica la velocidad del motor	Frecuencia del motor en el *display* del variador

PRINCIPALES VALORES DEL PROCESO

A continuación se detallan los parámetros relevantes del proceso, el rango de los valores que pueden tomar, si pueden ser controlados / regulados y cuáles se visualizan en el registrador.

Parámetros del proceso	Rango	Unidad	Control	Regulación	Autorregulación	Visualización en pantalla
Velocidad motor extrusionador	0-100	%	Sí	No	No	No
Velocidad motor esferonizador	0-100	%	Sí	No	No	No
Temperatura producto salida extrusionador	0-120	°C	Sí	No	No	Sí

FUNCIONES DE ALARMA Y MENSAJES

El PLC distingue entre alarmas y límites excedidos. Las alarmas son causadas normalmente por fallos de *hardware* y son detectados por el equipo. La consecuencia habitual es que el equipo y la máquina se paren. En el caso de las alarmas es necesaria la actuación del operador para confirmar la alarma y poder continuar el proceso.

Los límites (inferior y/o superior) son controlados por el PLC, donde se pueden definir los límites y las actividades que deben ocurrir en caso de que se excedan. En el caso de los límites, el proceso continúa automáticamente una vez ha dejado de excederse el límite que había causado la reacción.

Si se activa una alarma, un mensaje indicará el mal funcionamiento del equipo. Las alarmas se pueden visualizar en pantalla con su correspondiente texto.

LISTA DE ALARMAS

Alarma	Causa	Indicación	Reacción
Fallo paro de emergencia	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo motoprotector	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo variador motor	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema
Fallo aire comprimido	*Hardware*	Piloto / mensaje	Para el sistema

SISTEMA DE CONTROL

Es un sistema de control moderno basado en unidades estándar PLC (Controlador programable lógico) y OT (Terminal operador).

Con éste se consigue incrementar la eficiencia del control del equipo debido a los siguientes factores:

- lista detallada de mensajes y alarmas
- guía de funcionamiento integrada
- paneles de control más pequeños

El ***software*** se divide en dos partes (figura 5.3.2):

- Visualización (OT): programa de pantalla táctil que permite controlar y visualizar los parámetros y funciones más relevantes del proceso
- Sistema PLC: programa PLC

El ***software*** se divide en módulos estándar y no estándar.

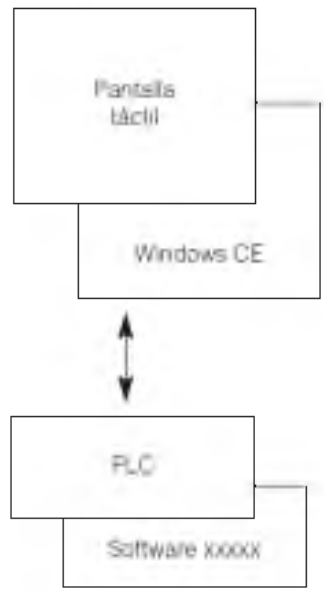


Figura 8.2.

NIVELES DE *PASSWORD*

Existen 4 niveles de *password*:

Nivel 9: Proveedor
Nivel 7: Mantenimiento
Nivel 5: Técnico
Nivel 1: Operario

Sólo el nivel superior puede editar ***passwords*** de niveles inferiores. Los privilegios de cada nivel se detallan a continuación:

ACCIÓN	NIVEL 1	NIVEL 5	NIVEL 7	NIVEL 9
Mando manual	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Gráficas	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Mensajes y alarmas	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Mando utilidades	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Fecha	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Hora	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Estado variables	NO	NO	SÍ	SÍ
Ajustes sistema	NO	NO	NO	SÍ
Contraste	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Elaboración password	NO	SÍ*	SÍ*	SÍ

* de un nivel igual o inferior

3DQ.- REQUERIMIENTOS Y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Se adjunta la tabla de requerimientos del proyecto en el que se describen los requerimientos de diseño del equipo.

REQUERIMIENTO	ESPECIFICACIONES
Material	AISI-316L todas las partes en contacto con producto. resto en AISI-304. Silicona sanitaria
Acabados	Pulido interior espejo Ra< 0.6 Pulido exterior satinado grano 180 Ra< 0.8
Capacidad de producción	300 – 600 Kg/h
Malla	1,2 mm
Servicios	Electricidad 3 x 380 v / 50 Hz. + PN Aire comprimido: 6 bar ≈ 120 Nm^3/h
Ejecución eléctrica	Normal No ATEX

4DQ.- INFORME DE LA CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO

Finalizadas las actividades de cualificación del diseño se verifica, para cada una de ellas, que se cumplen los requerimientos de diseño necesarios para el

equipo extrusionador - esferonizador modelo _____ y que cumplen con las URS nº XXXXXXXXV aprobadas por el equipo de cualificación.

No se han detectado puntos críticos ni puntos susceptibles de mejora. Es por ello por lo que se Inicia la siguiente fase de la cualificación de la instalación (IQ).

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

2.8.2.- Protocolo de cualificación de la instalación (IQ)

OBJETIVOS

Describir el procedimiento a seguir para la cualificación de la instalación de la máquina con objeto de:

- Verificar que la máquina ha sido instalada según define el diseño.
- Comprobar la existencia y adecuación de la documentación.

ALCANCE

Esta cualificación comprende el EQUIPO extrusionador – esferonlzador modelo XXXXX.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

La cualificación de la instalación debe demostrar que los equipos han sido instalados en concordancia con los siguientes criterios de aceptación:

- Los equipos, componentes y aparatos auxiliares deben estar claramente descritos con el nombre del fabricante, marca y modelo.
- Los materiales de construcción deben estar de acuerdo con las especificaciones de diseño y deben ser los idóneos para su aplicación.
- Los filtros asociados al sistema/equipos deben estar documentados con: nombre del fabricante, marca, modelo, especificación y el uso al cual van destinados.
- En los sistemas controlados de forma automática debe disponerse de coplas de seguridad de los programas de ***software*** y del manual de operaciones.
- Las conexiones eléctricas deben cumplir con el código estándar aplicable y los esquemas de la instalación (eléctricos, neumáticos, hidráulicos) deben estar cualificados.

- Debe ser verificada cada una de las conexiones a los diferentes fluidos necesarios para el sistema.
- Debe disponerse de todos los documentos de certificados necesarios.
- Debe comprobarse el programa recomendado de mantenimiento preventivo para asegurar que el sistema funcionará en las condiciones adecuadas.
- La documentación del proveedor debe estar identificada correctamente y debe incluir en el futuro las modificaciones.

act	ACTIVIDADES
1IQ	Verificación de la finalización de la DQ
2IQ	Verificación de componentes fundamentales de la instalación para Inspección física del diseño
3IQ	Servicios. fluidos y energías
4IQ	Verificación de esquemas eléctrico - neumáticos
5IQ	Verificación entradas / salidas PLC
6IQ	Mantenimiento: programa preventivo / Procedimientos. Lista de recambios
7IQ	Calibración elementos de campo: certificados y plan de calibración
8IQ	Documentación. *check-list*
9IQ	Informe de la cualificación de la instalación (IQ)

1IQ.- VERIFICACIÓN DE LA FINALIZACIÓN DE LA DQ

Informe de verificación de finalización de la DQ

Antes de iniciar la Cualificación de la Instalación (IQ), el equipo de validación ha verificado que se han realizado todas las actividades correspondientes a la DQ (Cualificación de Diseño). Asimismo se comprueba que no existe ningún punto crítico pendiente de solucionar, razón por la cual el equipo de validación inicia la fase de IQ.

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

21Q.- VERIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (INSPECCIÓN FÍSICA DEL DISEÑO)

Se ha realizado la comprobación de la instalación de los componentes, del conexionado y de su instalación. Se adjunta la lista de comprobación (***check-list***) de la instalación, la cual comprende los equipos principales, equipos auxiliares, componentes e instrumentación, detallándose marca, modelo y características de todos los componentes de la maquinaria.

Por motivos de espacio se adjunta una única tabla a modo de ejemplo.

LISTA DE COMPROBACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Y25	MINIDISTRIBUIDOR	520.00.001	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
Y26	VÁLVULA REGULADORA DE PRESIÓN	R119G02J	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
P26	MANÓMETRO	ESCALA 0-7 BAR	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
U29	TRANSDUCTOR DE PRESIÓN	PMC-131-A11F1A1R	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
X26	ENCHUFE RÁPIDO	9201.21.13	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
Y31-Y34	MINIDISTRIBUIDOR DE MANDO ELECTRONEUMÁTICO	520.00.005	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
Y36-Y38	MINIDISTRIBUIDOR DE MANDO ELECTRONEUMÁTICO	520.00.005	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
Y32	CLAPET ANTIRRETORNO	346.00.124	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
N32	REGULADOR DE PRESIÓN	342.00.033	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
P32	MANÓMETRO	ESCALA 0-7 BAR	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
B34	PRESOSTATO REGULABLE	304.00.009	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK
B38	PRESOSTATO REGULABLE	304.00.009	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK

3IQ.- SERVICIOS, FLUIDOS Y ENERGÍAS

Se han verificado las características (parámetros y especificaciones) y conexiones de servicios, fluidos y energías necesarias para el correcto funcionamiento de la máquina (electricidad, aire comprimido, vacío centralizado, agua purificada, vapor limpio...). Se adjunta tabla de verificación.

ELECTRICIDAD	NECESIDADES DE LA MÁQUINA
Clase de red: 3 + PE 3 x 400 Vca 50 Hz	Tensión de trabajo: 3 x 400 V + PE / 50 Hz Potencia: 8 Kw
Comprobado Nombre: Fecha.	Verificado Nombre: Fecha.
Observaciones	

AIRE COMPRIMIDO	NECESIDADES DE LA MÁQUINA
Clase de red: CENTRAL	Presión de trabajo = 6 – 7 Bar Consumo. 120 Nm·/h
Comprobado Nombre: Fecha.	Verificado Nombre: Fecha:
Observaciones:	

4IQ.- VERIFICACIÓN DE ESQUEMAS ELÉCTRICOS

Se verifica que los esquemas eléctrico-neumáticos entregados con el equipo (Extrusionador - esferonizador marca XXXXX, con referencia xxxxx) se corresponden con la instalación eléctrica realizada.

Para ello se ha verificado durante la instalación y puesta en marcha:

- Color de cables eléctricos.
- Sección de cables eléctricos y tubos neumáticos.
- Conexión entre elementos y cableado.
- Polaridad y paso de corriente.
- Etiquetaje de elementos, cables y tubos.

ESQUEMA	VERSIÓN
XXXXXXXX	V1.0 18-04-2010
Verificado 1 Nombre: Fecha:	Verificado 2 Nombre: Fecha:

Se adjunta asimismo copia de los esquemas verificados durante el desarrollo de esta actividad convenientemente firmados y sellados como "cualificados"

5IQ.- VERIFICACIÓN DE SALIDAS Y ENTRADAS DEL PLC

Se adjunta la lista de comprobación de entradas y salidas del PLC.

ENTRADA / SALIDA	DESCRIPCIÓN	COMPROBACIÓN ELEMENTO/CONSIGNA	RESULTADO
ENTRADAS DIGITALES			
E124.0	Presión general aire correcta	B72	☐ OK ☐ No OK
E124.1	Presión aire esferonizador	B73 P =	☐ OK ☐ No OK
E124.3	Variador Ventilador OK	V14	☐ OK ☐ No OK
E124.4	Motoprotector 1	Q14 Ajuste =	☐ OK ☐ No OK
E124.5	Motoprotector 2	Q18 Ajuste =	☐ OK ☐ No OK
SALIDAS DIGITALES			
A124.0	-----		☐ OK ☐ No OK
A124.1	Presión regulación aire	Y93	☐ OK ☐ No OK
A124.2	—		☐ OK ☐ No OK
A124.3	Apertura válvula carga	Y95	☐ OK ☐ No OK
A124.4	Apertura válvula descarga	Y96	☐ OK ☐ No OK

6IQ.- MANTENIMIENTO: PROGRAMA, PROCEDIMIENTOS Y LISTA DE RECAMBIOS

Se adjuntan el programa de mantenimiento preventivo, los procedimientos correspondientes y la lista de recambios recomendados. También se adjunta el programa y procedimientos de sanitización y limpieza.

PNT	**Código**	**Archivo**
Programa de mantenimiento	MAN789-120	FG567 Manual técnico ap 4
Procedimiento de mantenimiento	MAN789-123	FG567 Manual técnico ap 5
Procedimiento de limpieza rotor	MAN789-125	FG567 Manual técnico ap 6
Procedimiento cambio de malla	MAN789-234	FG567 Manual técnico ap 8

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

7IQ.- CALIBRACIÓN: CERTIFICADOS Y PROGRAMA DE CALIBRACIÓN

Se revisan y adjuntan los certificados de calibración de los elementos de campo cuyas mediciones se consideran críticas para el control y gestión del proceso.

PNT	**Código**	**Archivo**
Programa de calibración	CAL567-009	FG567 Manual técnico ap 9

Aprobado	Verificado
Nombre. Fecha: Firma.	Nombre. Fecha: Firma:

8IQ: DOCUMENTACIÓN: CHECK - LIST

Se ha realizado un *check-list* de la documentación, comprobándose la existencia e idoneidad de los planos, manuales de instalación, mantenimiento y operaciones, esquemas eléctricos y neumáticos, así como los certificados de materiales en contacto con el producto.

DOCUMENTO	MANUAL INSTRUCCIONES	VERIFICADO 1	VERIFICADO 2	OBSERVACIONES
Declaración de conformidad CE	Apartado 1	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	N XXXXXXX
Procedimiento de funcionamiento	Apartado 2	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	v.1.0 15/06/2009
Datos técnicos componentes	Apartado 3.1	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	V.1.0 15/06/2009
Plano general	Apartado 3 2	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	XXXXXXXXX
Lista de recambios recomendados	Apartado 3 3	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	
Programa de mante-nimiento preventivo	Apartado 4	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	
Certificados de materiales	Apartado 5	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	AISI-316L Silicona
Esquemas eléctricos	Apartado 6 1	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	XXXXXXXXX
Parámetros del variador	Apartado 6.2	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	
Hojas de información principales componentes	Apartado 7	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	Ver listado
Programa PLC	Apartado 8	☐ OK ☐ No OK	☐ OK ☐ No OK	XXXXXXXXXXX

Aprobado	Verificado
Nombre. Fecha: Firma.	Nombre. Fecha: Firma.

9IQ.- INFORME DE LA CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Finalizadas las actividades de cualificación de la instalación se verifica que, para cada una de ellas, se cumplen los criterios de aceptación necesarios para el equipo de extrusionado – esferonizado modelo _____ y que cumplen con las URS nº XXXXXXXV aprobadas por el equipo de cualificación.

No se han detectado puntos críticos ni puntos susceptibles de mejora. Es por ello por lo que se inicia la siguiente fase de la cualificación operacional (OQ).

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

2.8.3.- Protocolo de cualificación operacional (OQ)

OBJETIVOS

Describir el procedimiento a seguir para la cualificación operacional de la instalación con el fin de:

- Verificar que el funcionamiento normal del equipo se produce según lo establecido en los manuales de funcionamiento dentro los márgenes definidos para las variables que han sido consideradas como críticas para el proceso en la DQ.
- Verificar que los sistemas de alarmas y de seguridad de la máquina funcionan según lo establecido en los manuales de funcionamiento.

ALCANCE

Esta cualificación comprende el EQUIPO DE EXTRUSIÓN - ESFERONIZACIÓN Marca XXXX y modelo XXXX.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

La cualificación operacional debe demostrar que el funcionamiento normal y los sistemas de alarmas y seguridades del equipo funcionan según lo establecido en los manuales de funcionamiento, que existen los programas necesarios que garantizan el mantenimiento de estas condiciones a lo largo del tiempo en concordancia con los siguientes criterios de aceptación:

- Las pruebas operacionales deberán llevarse a cabo de forma completa y sistemática.
- Las pruebas operacionales se efectuarán siguiendo PNT de funcionamiento (instrucciones de servicio) para comprobar la idoneidad del procedimiento establecido y que la sistemática escrita responde a la realidad.
- Todas las pruebas y los datos complementarios generados durante la ejecución de los tests operacionales deberán ser adjuntados. Todos los documentos con datos, tablas y/o gráficos deberán ser debidamente identificados con el test a la que corresponden, fecha, nombre y firma del operador que los ha registrado y de otra persona que los ha verificado.

act	ACTIVIDADES
1OQ	Verificación de la finalización de la IQ
2OQ	Procedimiento de funcionamiento (PNT)
3OQ	Pruebas de cualificación operacional
4OQ	Informe de la cualificación operacional

1OQ.- VERIFICACIÓN DE LA FINALIZACIÓN DE LA IQ

Informe de verificación de finalización de la IQ

Antes de iniciar la Cualificación Operacional (OQ), el equipo de validación ha verificado que se han realizado todas las actividades correspondientes a la IQ (Cualificación de la Instalación). Asimismo se comprueba que no existe ningún punto crítico pendiente de solucionar, razón por la cual el equipo de validación inicia la fase de OQ.

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

2OQ.- PROCEDIMIENTO DE FUNCIONAMIENTO (PNT)

El procedimiento de funcionamiento se encuentra en la documentación general entregada por el proveedor (Manual de Instrucciones. Apartado 2).

El procedimiento se considera completo y sistemático. Incluye descripción del equipo, descripción del montaje, funcionamiento, seguridades y recomendaciones de puesta en marcha, así como recomendaciones generales de empleo y precauciones.

Por ello se considera correcto para garantizar el buen funcionamiento del equipo.

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

3OQ.- PRUEBAS DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

Se adjunta el resumen de las pruebas (tests) de la cualificación operacional (OQ) realizadas sobre el equipo para la verificación de su correcto funcionamiento. El detalle de cada una de las pruebas realizadas se adjunta en el Manual de Cualificación nº XXXXXX.

Las pruebas se han dividido en dos tipos:

- Pruebas de funcionamiento normal
- Pruebas de funcionamiento anómalo (seguridades y alarmas)

Para cada prueba se definirá:

- Objetivo
- Metodología
- Criterios de aceptación
- Observaciones
- Resultado: conforme/No conforme
- Firma y fecha de realización y verificación

Las pruebas operacionales se han realizado primero en vacío y posteriormente con placebo.

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO NORMAL
PROCESO MANUAL

1.- Objetivo: Comprobación APERTURA COMPUERTA CARGA
2.- Objetivo: Comprobación MANDO MOTOR ROTOR
3.- Objetivo: Comprobación VARIACIÓN VELOCIDAD ROTOR
4.- Objetivo: Comprobación AJUSTE DE MALLA
5.- Objetivo: Comprobación MANDO PALAS
6.- Objetivo: Comprobación ESTADO EQUIPO
7.- Objetivo: Comprobación PARÁMETROS MANUALES
8.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO MOTOR PLATO ESFERONIZADOR
9.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO CARGA ESFERONIZADOR
10.- Objetivo: Comprobación FUNCIONAMIENTO COMPUERTA DESCARGA

1.-Objetivo: Comprobación de *PASSWORDS* / NIVELES
4.- Objetivo: Comprobación VALORES LÍMITE DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS
6.- Objetivo: Comprobación seguridad física PARO DE EMERGENCIA
7.-Objetivo: Comprobación de los *INTERLOCKS*
8.- Objetivo: Comprobación seguridad física CORTE GENERAL CORRIENTE
9.- Objetivo: Comprobación seguridad física. FALTA AIRE COMPRIMIDO
10.- Objetivo: Comprobación del CONSUMO DE LOS MOTORES Y AJUSTE Y FUNCIONAMIENTO DE LOS MOTOPROTECTORES
12.- Objetivo: Comprobación seguridad física. TEMPERATURA DE SEGURIDAD
15.- Objetivo: Comprobación PARO PROCESO AL DESACTIVARSE DETECTOR
17.- Objetivo: Comprobación ALARMAS

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO ANÓMALO

Los resultados obtenidos han sido acordes a los criterios de aceptación definidos para cada una de las pruebas.

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

INFORME DE LA CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

Finalizadas las actividades de cualificación operacional se verifica que, para cada una de ellas, se cumplen los criterios de aceptación necesarios para el equipo de lecho fluido modelo XXXXXXXXX y que cumplen con las URS nº XXXXXXXV aprobadas por el equipo de cualificación.

No se han detectado puntos críticos ni puntos susceptibles de mejora. Es por ello por lo que el equipo se considera apto para iniciar la cualificación del funcionamiento (PQ) para cada uno de los productos que van a ser elaborados en el equipo.

Aprobado	Verificado
Nombre: Fecha: Firma:	Nombre: Fecha: Firma:

Certificado de CUALIFICACIÓN

CERTIFICADO DE CUALIFICACIÓN

Equipo o instalación _____
Código _____
Fecha _____

El presente documento certifica que

- Se han llevado a cabo todas las actividades contempladas en el Plan Máster de Cualificación. Todas ellas han sido ejecutadas y verificadas.
- Han sido aplicadas las 'Good documentation practices'
- Todos los resultados obtenidos cumplen con los criterios de aceptación definidos en los protocolos de cualificación.
- Se ha verificado la existencia e idoneidad de los programas y procedimientos necesarios para garantizar el correcto funcionamiento del equipo durante toda su vida útil: programas de mantenimiento preventivo y correctivo, programa de calibración, procedimientos de funcionamiento, limpieza, y formación.
- Se han realizado pruebas con producto verificándose el funcionamiento
- Por todo ello el equipo se considera cualificado.

Responsable Equipo Cualificación

Nombre
Firma / Fecha

3.- BIBLIOGRAFÍA

- Salazar Macian, Ramon: "Introducción al estudio de la validación: Concepto y generalidades". Validación industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines. Editor Ramon Salazar. Barcelona, mayo de 1999.

- Armendáriz, Gabriel & Lerín, Ignacio & Salazar, Ramon. "Diseño de instalaciones y equipos para la fabricación industrial de medicamentos sólidos de administración por vía oral". Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos. Editor Ramon Salazar. Barcelona, enero de 2001.

- Christopher R. Young, John J. Koleng and James W. McGinity. "Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process". International Journal of Pharmaceutics. Volume 242, Issues 1-2. 21 August 2002. Pages 87-92.

- Salazar, Ramon & Lerín, Ignacio. "Estudio del diseño y construcción de una planta farmacéutica de elaboración de formas sólidas de administracion por via oral".Tecnología farmacéutica industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos por via oral (tomo I). Editor Ramon Salazar. Barcelona, diciembre de 2003.

- M. P. Flament; G. Dupont; P. Leterme; N. Farah, A. Gayot. "Development of 400 µm Pellets by Extrusion-Spheronization Application with Gelucire 50/02 to Produce a "Sprinkle" Form". Drug Development and Industrial Pharmacy. Volume 30, Issue 1 January 2004, pages 43-51.

- Sandler N, Rantanen J, Heinamaki J, Römer M, Marvola M, Yliruusi J. Pellet. "Manufacturing by Extrusion-Spheronization Using Process Analytical Technology". AAPS PharmSciTech. 2005; 6(2): E174-E183.

- Mattes, Robert A. "In-line Process Analysis of Residual Moisture in a Fluid Bed Granulator-Dryer using NIR Spectroscopy". 2005

- Markus Thommes and Peter Kleinebudde. "Properties of pellets manufactured by wet extrusion/spheronization process using -carrageenan: Effect of process parameters". AAPS PharmSciTech. Volume 8, Number 4, 2007.

- A. Duki -Ott, M. Thommes, J.P. Remon, P. Kleinebudde and C. Vervaet. "Production of pellets via extrusion–spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Volume 71, Issue 1, January 2009, Pages 38-46.

D.- TECNOLOGÍA. DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS DE PELLETIZACIÓN

TEMA 9.- RECUBRIMIENTO POR TECNOLOGÍA DE POWDER LAYERING

Castejón Quílez, Mariano & Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción 293
2.- Clasificación de las diferentes técnicas de proceso de Powder Layering 294
2.1.- Técnicas de Powder Layering basadas en uso de líquidos no acuosos 295
2.2.- Técnicas de Powder Layering basadas en uso de sólidos 296
2.3.- Powder Layering convencional, basado en el uso de soluciones aglutinantes 298
3.- Estudio del proceso de recubrimiento para equipos de Pan Coating convencional/Powder Layering convencional 298
3.1.- Características de los equipos de Pan Coating convencionales 298
3.2.- Variables críticas de este tipo de procesos en equipos de Pan Coating convencionales 299
4.- Estudio del recubrimiento por tecnología de Powder Layering para proceso en granulador centrífugo 301
4.1.- Características de los equipos granuladores centrífugos 301
4.1.1.- Ejemplo de características del equipo Glatt® 301
4.1.2.- Descripción del proceso en granulador centrífugo 301
4.1.3.- Propiedades del producto 303
4.2.- Variables críticas de este tipo de procesos en granulador centrífugo 303
5.- Algunos ejemplos de formulaciones por tecnología de Powder Layering 305
5.1.- Ejemplos de formulaciones por tecnología de Powder Layering para liberación pulsátil o para liberación modificada 305
5.2.- Ejemplos de formulaciones por tecnología de Powder Layering en lecho fluido 306
6.- Bibliografía 306

1.- INTRODUCCIÓN

El recubrimiento por tecnología de *powder layering* o *dry coating* es una alternativa al clásico recubrimiento por *pulverización de líquidos*. Usando este tipo de técnicas se pueden aplicar películas o *films* protectores a los productos sin necesidad de usar agua u otros líquidos orgánicos o no acuosos, **o al menos reducir su cantidad total de líquido en las fórmulas.** De esta forma se puede reducir el tiempo y el consumo de energía durante el proceso, así como mejorar la estabilidad de los productos fabricados.

En este capítulo pretendemos dar una visión general de las técnicas y su clasificación.

2.- CLASIFICACIÓN DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE PROCESO DE POWDER LAYERING

Algunos autores consideran que el proceso de recubrimiento por la tecnología de *powder layering* o *dry coating* se puede dividir en dos tipos o técnicas principales en función del tipo o estado del agente que forma el recubrimiento:

- Técnicas basadas en uso de líquido
- Técnicas basadas en uso de polvo

Clasificación	**Técnicas basadas en uso de LÍQUIDO**		**Técnicas basadas en uso de SÓLIDO**		
1. Estado físico del agente formador de la película durante la fase de recubrimiento	**LÍQUIDO**		**SÓLIDO**		
2. Factor principal que induce a la formación del recubrimiento	**Enfriamiento**	**Polimerización**	**Calentamiento**		**Presión**
3. Composición de la fórmula de recubrimiento	-	-	Agentes formadores de película + Adyuvantes líquidos	Agentes formadores de película (sólo polvos)	-
4. Aplicable a productos	Polvo Granulado Pellets	APIs Pellets			Comprimidos
5. Funcionalidad de la capa	• Protección de Humedad • Formas de liberación modificada	• Films Entéricos			• Liberación pulsátil de APIs • Formas de liberación modificada

Sin embargo, atendiendo a la simplicidad, creemos que puede ser más pedagógica la siguiente clasificación:

2.1.- Técnicas de powder layering basadas en uso de líquidos no acuosos

2.2.- Técnicas de powder layering o dry coating basadas en uso de sólidos

2.3.- Powder layering convencional basado en el uso de soluciones acuosas aglutinantes

2.1.- TÉCNICAS DE POWDER LAYERING BASADAS EN USO DE LÍQUIDOS NO ACUOSOS

Las técnicas que se resumen en la tabla a consisten en la deposición de materiales líquidos no acuosos y su consolidación posterior en forma de película o capa continua sobre los núcleos a recubrir. Los líquidos pueden ser formulaciones fundidas, que tras su enfriado solidifican formando la capa o película de recubrimiento (por ejemplo la técnica "hot melt") o bien precursores líquidos que polimerizan directamente sobre la superficie del núcleo a recubrir.

Equipo	**Núcleo**	**Principal agente formador del recubrimiento**	**Detalles de proceso**
• Pan coating modificado	• Comprimidos • Pellets	Varios	• Atracción electrostática por cargas opuestas entre la superficie del núcleo y el polvo de recubrimiento • Nebulización del liquido plastificante. • Curado por calor.
• Granulador centrífugo • Pan coating • Lecho fluido con pulverización en parte superior	• Comprimidos • Pellets	Hidroxipropilmetilcelulosa-acetato-succinato (HPMCAS) + Trietilcitrato (TEC) y acetilglicérido (gastrorresistencia)	• Nebulización de plastificante líquido. • Curado por calor, con nebulización concurrente de pequeños volúmenes de agua o solución acuosa de HPMC.
• Lecho fluido con pulverización en parte inferior	• Pellets	Copolímeros acrílicos. etilcelulosa. shellac + Hidroxipropilmetilcelulosa- (HPMC) + Trietilcitrato (TEC) y acetilglicérido (liberacion prolongada)	• Nebulización de plastificante líquido y ligante acuoso • Curado por calor, con nebulización concurrente de pequeños volúmenes de agua o solución acuosa de HPMC.
• Lecho fluido rotatorio • Pan coating • Lecho fluido con pulverización en parte inferior	• Comprimidos • Pellets • softgels	HPMCAS + TEC y acetilglicérido (liberación inmediata. gastrorresistencia)	• Nebulización de plastificante líquido • Curado por calor.

Tabla a

En el caso de técnicas basadas en el **enfriamiento** como la del "hot melt", estos procesos generalmente se llevan a cabo en equipos de lecho fluido y requieren que el agente líquido de recubrimiento sea mantenido a una temperatura aproximada de 40 a 60 °C por encima de su punto de fusión. Por ello sólo pueden utilizarse materiales térmicamente estables con punto de fusión relativamente bajos (inferiores a 80 °C, como por ejemplo grasas, ceras o polietilenglicoles de alto peso molecular).

La técnica de **polimerización** tiene un uso más limitado en el campo farmacéutico por razones toxicológicas y de la propia técnica. Consiste en una reacción química activada por UV sobre los precursores líquidos (prepolímeros o monómeros) en presencia de un iniciador. Una transición extremadamente rápida del sistema de líquido a sólido se produce a temperatura ambiente o por debajo de ambiente ("fase de fotocurado"). También puede usarse como precursores gases en vez de líquidos (usando monómetros gaseosos). En función del tipo de monómetro que se utilice, se pueden obtener recubrimientos entéricos, por ejemplo films o películas de resinas acrílicas.

2.2.- TÉCNICAS DE POWDER LAYERING BASADAS EN USO DE SÓLIDOS

Las técnicas consisten en obtener el recubrimiento basándose en la presión, ya sea por compactación o compresión.

Las técnicas que se resumen en la tabla b consisten en obtener el recubrimiento basándose en la presión, ya sea por compactación o compresión, o bien por el curado por calentamiento.

El caso de recubrimiento por **presión,** también denominado recubrimiento por doble compresión, recubrimiento por compresión o recubrimiento seco o "dry coating", ya se conocía en el siglo XIX, y su uso industrial parte de mediados del siglo XX. Consiste en la compactación de una cantidad definida de fórmula en polvo, aplicándola alrededor del núcleo de un comprimido. Suele realizarse usando el mismo equipo de compresión, pero esta técnica tiene el inconveniente o dificultad del centrado del núcleo en la matriz para asegurar la uniformidad del grosor de la capa de recubrimiento. Estos equipos son pues complejos, y los productos obtenidos se ven limitados al rango viable de dimensiones de los núcleos.

Más recientemente, se han propuesto técnicas de recubrimiento con tratamiento por **calentamiento,** ya que éste induce cambios en las partículas (fusión, transición vítrea) que provocan la formación de la capa de recubrimiento. Cuando se trata de recubrimiento de este tipo, existen dos etapas comunes, la distribución de la mezcla de polvo sobre el sustrato y su transformación en una capa de recubrimiento continua. Para desarrollar la primera etapa, se pueden utilizar equipos de recubrimiento convencionales (por ejemplo con lechos fluidos o con equipos de Pan Coating). **En estos equipos se suelen utilizar sistemas adaptados de alimentación de polvo. En este caso las propiedades de flujo del polvo serán críticas.** Algunos autores sugieren técnicas que se basan en la

Equipo	**Núcleo**	**Principal agente formador del recubrimiento**	**Detalles de proceso**
• Prensa o máquina de comprimir rotativa modificada/especial	• Comprimidos	Acetato ftalato trietanolamina celulosa (resistencia gástrica)	• Mitad del polvo de recubrimiento en una matriz. El núcleo o core a recubrir se coloca en el centro de la matriz y se añade el resto de polvo. Compactación (recubrimiento por presión).
• Prensa o máquina de comprimir rotativa	• Comprimidos	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (liberación pulsátil, liberacion en colon)	
• Prensa hidráulica manual	• Comprimidos	Etilcelulosa (liberación pulsátil)	
• Lecho fluido	• Pellets azúcar	Polietilenglicoles (liberación inmediata y modificada)	• Fluidización simultánea de núcleos y polvo de recubrimiento La fusión de material de recubrimiento permite la distribución sobre la superficie del núcleo. Solidificación por enfriamiento
• Venturímetro operado con aire caliente	• Partículas de droga	Ácido esteárico monoestearato de glicerilo cera de carnauba (liberación prolongada)	• Ablandamiento/fusión del polvo de recubrimiento por aceleración en un flujo de aire caliente. Solidificación por enfriamiento
• Equipo LeQtracoat	• Comprimidos	Excipientes capaces de ser cargados (liberación inmediata y modificada)	• Atracción electrostática por cargas opuestas entre la superficie de núcleos y el polvo de recubrimiento. Curado por calor.
• Esferonizador modificado	• Comprimidos	Copolimeros acrílicos (liberación inmediata y modificada)	• Precalentamiento de los núcleos para facilitar la adhesión del polvo de recubrimiento parcialmente fundido. Curado por calor
• Pan coating modificado	• Comprimidos • Pellets	Varios (sin especificar)	• Atracción electrostática por cargas opuestas entre la superficie de núcleos y el polvo de recubrimiento. Curado por calor.

Tabla b

fluidización simultánea de núcleos y polvos de bajo punto de fusión, en aparatos de lecho fluido. Incrementando la temperatura del aire de entrada por encima del punto de fusión del material de recubrimiento se obtiene un líquido que puede ser extendido sobre la superficie de los núcleos. La solidificación del recubrimiento se consigue luego enfriando. Para mejorar la distribución de las partículas del polvo sobre la superficie de los núcleos, se han descrito técnicas similares a la deposición de tinta del tóner en las fotocopias como por ejemplo por la atracción electrostática (LeQtracoat), que consigue recubrimientos que incluyen la impresión de imágenes a grandes velocidades de proceso. En otras técnicas de recubrimiento, se usan fases de precalentamiento (por IR) que mejoran la adhesión gracias a la fusión o ablandamiento parcial de las partículas de polímero (por ejemplo Eudragit EPO). Además, la adhesión de partículas se puede asegurar mediante la adición de soluciones acuosas ligantes, de forma alternativa o concurrente con la distribución del polvo. Para eliminar totalmente el uso de agua en el proceso de recubrimiento, otros autores sugieren el uso de plastificantes o mezclas de plastificantes líquidas y el uso de adyuvantes para la formación o consolidación de la capa. Cuando se usan sólo polvos, la formación de la capa de recubrimiento se inicia cuando se dispara la coalescencia de las partículas, cuando se supera la temperatura de transición vítrea.

2.3.- POWDER LAYERING CONVENCIONAL, BASADO EN EL USO DE SOLUCIONES ACUOSAS AGLUTINANTES

Se nebuliza una solución ligante sobre los núcleos calientes y se dispersa una mezcla de polvos de forma que se reparte homogéneamente y forma la/s capa/s de recubrimiento.

Se nebuliza una solución aglutinante que se deposita sobre los núcleos calientes, y a continuación, mediante un dosificador de polvos, se dispersa una mezcla de polvos que puede contener la sustancia activa, de forma que se reparte homogéneamente sobre los núcleos gracias a la solución aglutinante y se adhieren los polvos sobre la superficie de los núcleos, formándose las sucesivas capas de recubrimiento.

3.- ESTUDIO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO PARA EQUIPOS DE PAN COATING CONVENCIONAL / POWDER LAYERING CONVENCIONAL

3.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE PAN COATING CONVENCIONALES

Son equipos como los descritos con detalle en el tema 3 de este libro, pero equipados con sistemas de alimentación de polvo especiales.

Figura 9.1. Detalle de un equipo de Pan coating equipado con sistema de alimentación de polvo (Cortesía de IMA).

3.2.- VARIABLES CRÍTICAS DE ESTE TIPO DE PROCESOS EN EQUIPOS DE PAN COATING CONVENCIONALES

Las variables críticas de los procesos de powder layering en general son las mismas que las de cualquier otro proceso de recubrimiento en este tipo de equipos de pan coating. Es básica una buena definición de estos parámetros durante la fase de desarrollo/industrialización del proceso para evitar posteriores problemas durante la fabricación de lotes comerciales. Cabe destacar como principales los siguientes parámetros o variables del proceso:

a) **Tamaño de carga:** el tamaño de carga del bombo debe ser óptimo, de forma que los núcleos tengan un movimiento de caída en forma de cascada durante todas las fases del recubrimiento (de inicio a fin del proceso). En función del tamaño del lote deberá seleccionarse el tamaño de bombo más idóneo, o a la inversa; en función del tamaño de bombo de que se disponga, deberá determinarse el tamaño de carga o lote óptimo.
b) **Caudal de pulverización de solución / Caudal de aplicación de polvo:** son las variables más críticas de estos procesos. Por ejemplo un caudal de polvo demasiado lento haría que los núcleos queden húmedos, lo que puede provocar aglomerados. O una adición demasiado rápida del polvo haría que aumenten los residuos, o mermas por pérdidas por el sistema de extracción, o acúmulos en las paredes del bombo. En el caso de recubrimiento de pellets, las condiciones de estos parámetros pueden condicionar el aspecto, por ejemplo pellets recubiertos en un lecho "seco" tendrán superficie rugosa,

mientras que si las condiciones del lecho son húmedas, tendrán superficies más lisas, pero en este caso también pueden influir en el rendimiento, ya que puede aumentar el número de aglomerados (formando "gemelos" o "tripletes"). Es pues crítico que estas dos variables sean cuidadosamente evaluadas y optimizadas.

c) **Velocidad del bombo:** esta variable influye también en el rendimiento del proceso, pues una velocidad de bombo demasiado lenta puede conllevar a la formación de aglomerados. A mayor velocidad del bombo se consiguen mayores velocidades de pulverización, por lo que se puede reducir el tiempo de proceso.

d) **Posición/distancia de las pistolas de pulverización:** la mejor mezcla y adhesión del polvo a los núcleos se consigue pulverizando en la zona superior al "vórtex" o zona donde se produce la rotación o remolino de la caída en cascada de los núcleos a recubrir. Esta posición variará entre equipos, dependiendo de las características de las pistolas de pulverización y de la presión del aire usado. La distancia puede variar a lo largo del proceso a medida que los núcleos van incrementando su tamaño al ser recubiertos. Una distancia de pulverización demasiado próxima a los núcleos puede provocar también que se humedezcan en exceso y su consiguiente aglomeración, por lo que es importante determinarla en todas las etapas.

e) **Spray de atomización:** el sistema de spray sin aire, es el más utilizado en este tipo de recubrimientos en equipos de pan coating. Tiene una ventaja respecto al spray con aire, ya que en caso de pellets éste tiende al exceso de fluidificación del producto. En cambio para comprimidos es preferible el spray con aire, porque mejora el secado. Es importante que si se trata de pellets, se encuentren lo suficientemente húmedos como para que se adhiera el producto durante aplicaciones simultáneas de polvo. El secado excesivo va en detrimento del proceso de recubrimiento, ya que reduce la eficiencia ligante. También son importantes la presión de atomización de la solución de recubrimiento y el tamaño y la forma del orificio de la pistola, ya que controlan el tamaño de gota y el abanico del spray.

f) **Temperatura del lecho / Temperatura del aire de entrada / Flujo de aire de extracción:** a pesar de que el uso del agua como solvente adhesivo es el más extendido, aún siguen existiendo recubrimientos basados en sistemas que usan disolventes orgánicos (por ejemplo etanol). Al utilizar agua, la temperatura del aire de entrada y del lecho son más críticas, ya que son las que permiten su evaporación. En caso de disolventes orgánicos, no se requieren temperaturas tan elevadas, pero sí unas condiciones de extracción adecuadas para asegurar su eliminación.

g) **Tiempo de giro:** es el tiempo que el bombo gira después de haber completado el proceso de recubrimiento. Este tiempo puede condicionar el aspecto final del producto, especialmente en caso de pellets, en que su superficie se verá más lisa y regular si el tiempo es mayor, lo que puede influir en su reproducibilidad, especialmente en el caso de recubrimientos para liberación controlada, ya que la cubierta puede presentar poros.

4.- ESTUDIO DEL RECUBRIMIENTO POR TECNOLOGÍA DE POWDER LAYERING PARA PROCESO EN GRANULADOR CENTRÍFUGO

4.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS GRANULADORES CENTRÍFUGOS

4.1.1.- Ejemplo de características del equipo Glatt®

Un ejemplo de este tipo de equipos es el equipo de Glatt, capaz de realizar el recubrimiento por esta tecnología. Se trata de un Rotor-granulador o Granulador centrífugo, que realiza un proceso que es la combinación de un lecho fluido y de un pelletizador. El rotor está integrado en un equipo Glatt Particle Coater Granulator (GPCG).

Figura 9.2. Equipo GPCG (Cortesía de Glatt®).

4.1.2.- Descripción del proceso en granulador centrífugo

El proceso se inicia cuando los núcleos, "cores" o "semillas" del producto a recubrir se cargan en el disco del rotor y por el giro del disco y del flujo de aire se mueven hacia el hueco de la pared de la cámara de proceso.

El polvo y el líquido ligante se pulverizan tangencialmente en el lecho del material a recubrir. Gracias al movimiento de rotación, el polvo se "enrolla" sobre

los núcleos y los envuelve, y el movimiento de rotación asegura la forma esférica de las partículas o pellets que se forman. El flujo de aire sobre la pared va secando los núcleos y permite la adición de más líquido ligante.

También es posible la adición de muchas capas de polvo sobre los núcleos a recubrir. Después de formarse la primera capa, los núcleos son secados y se puede añadir la siguiente capa con su ligante específico.

Figura 9.3. Esquema del principio de recubrimiento por polvo (Cortesía de Glatt®).

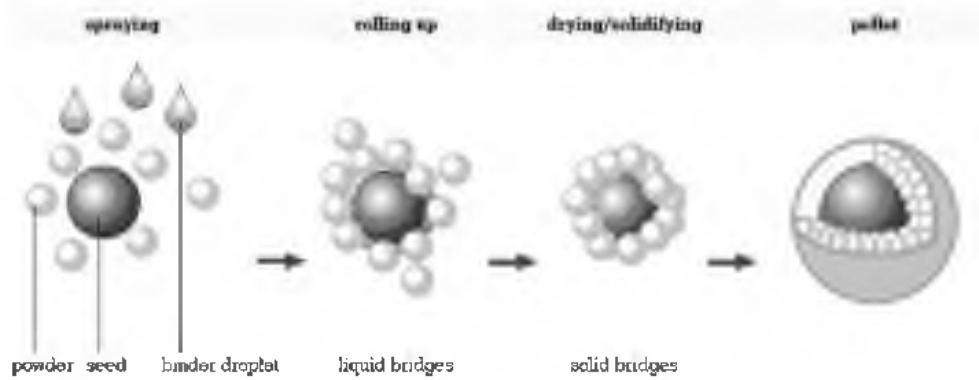


Figura 9.4. Esquema del proceso de formación del recubrimiento sólido (Cortesía de Glatt®).

4.1.3.- Propiedades del producto

Mediante esta técnica o proceso de recubrimiento se pueden obtener productos con estas características:

- Gránulos libres de polvo
- Pellets redondos
- Buenas propiedades de:
  - Flujo
  - Dispersabilidad
  - Solubilidad
- Estructura compacta
- Higroscopicidad disminuida
- Alta densidad del granel
- Superficie cerrada o continua
- Distribución de tamaño de grano estrecha
- Poca abrasión
- Aspecto atractivo

Figura 9.5. Ejemplo de pellets obtenidos por proceso de recubrimiento sólido (Cortesía de Glatt®).

4.2.- VARIABLES CRÍTICAS DE ESTE TIPO DE PROCESOS EN GRANULADOR CENTRÍFUGO

Las variables críticas de los procesos de powder layering en general son las mismas que las de cualquier otro proceso de recubrimiento en este tipo de equipos granuladores centrífugos. Como ya se ha dicho en el apartado anterior, en este tipo de procesos también es básica una buena definición de los parámetros, que se deben establecer durante la fase de desarrollo/industrialización del proceso para evitar en lo posible problemas posteriores durante la fabricación de lotes comerciales. Cabe destacar como principales los siguientes parámetros o variables del proceso:

Variable	Acción
Tamaño de carga	Establecer
Caudal de pulverización de solución / Caudal de aplicación de polvo	Establecer y medir
Velocidad del disco (rpm)	Establecer y medir
Altura de disco / Flujo de aire	Establecer y medir
Posición/distancia de las pistolas de pulverizacion	Establecer y medir
Spray de atomización	Establecer y medir
Temperatura del lecho / Flujo de aire de extracción	Establecer y medir
Temperatura / Humedad del aire de entrada	Establecer y medir
Temperatura / Humedad del aire de salida o extracción	Medir

Es importante destacar ciertos aspectos de estas variables:

a) **Tamaño de carga:** como en el caso de Pan coating, la carga de producto o tamaño de lote es importante, y se ve influida por el diseño del equipo, ya que por ejemplo la sobrecarga puede provocar la mezcla deficiente, especialmente importante en el caso de pellets.
b) **Caudal de pulverización de solución / Caudal de aplicación de polvo / Posición/distancia de las pistolas de pulverización:** los caudales de alimentación son las variables más críticas de estos procesos. También influye su posición física en el equipo, ya que pueden provocar rendimientos inaceptables debido a las mermas por el propio sistema de extracción de aire o el depósito en las paredes del equipo. Asimismo deben considerarse factores intrínsecos del diseño del propio equipo, como el vacío que puede provocar la extracción, que puede hacer que la alimentación de polvo tenga un comportamiento errático o irregular.
c) **Velocidad del disco:** es un parámetro que puede condicionar el tiempo en que se desarrolle el proceso. Por ejemplo velocidades de giro rápidas pueden permitir flujos de pulverización mayores, con lo que se puede acortar la duración total del proceso.
d) **Altura del disco / Flujo de aire:** son variables interrelacionadas. Su combinación adecuada permitirá obtener un proceso óptimo. Por ejemplo un flujo de aire en exceso puede provocar pérdidas de producto, si se pierde por el aire de salida o extracción. O un secado excesivo reduciría la eficacia del poder ligante.
e) **Temperatura del lecho / Temperatura del aire de entrada:** estos equipos permiten la evaporación rápida del solvente, por lo que para mejorar la adhesión del polvo y conseguir superficies lisas del producto será importante trabajar a bajas temperaturas de producto y del aire de entrada.

5.- ALGUNOS EJEMPLOS DE FORMULACIONES POR TECNOLOGÍA DE POWDER LAYERING

5.1.- EJEMPLOS DE FORMULACIONES POR TECNOLOGÍA DE POWDER LAYERING PARA LIBERACIÓN PULSÁTIL O PARA LIBERACIÓN MODIFICADA

Existen diversos ejemplos de formulaciones con excipientes que permiten la liberación pulsátil o la liberación retardada o prolongada por la técnica de powder layering. Estas formas de liberación especiales se pueden conseguir con el uso de excipiente EUDRAGIT RL/RSTM más concretamente con el EUDRAPULSETM de Evonik. La modulación interna de la permeabilidad del recubrimiento permite formulaciones multipartícula para cronoterapias con cinéticas variables pulsátiles. Su modulación se basa en polímeros iónicos de Eudragit, que permiten el hinchamiento controlado por las interacciones con sales de ácidos orgánicos.

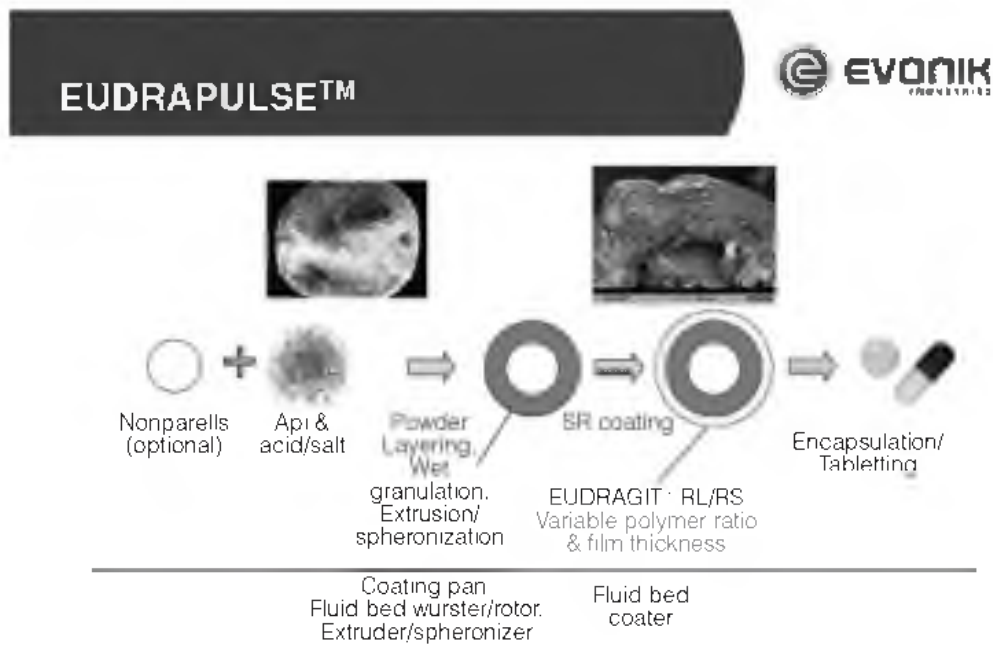


Figura 9.6. Ejemplo de polímero de recubrimiento (cortesía de Evonik).

También se pueden conseguir perfiles de liberación modificada, por la combinación de API, con iones moduladores (acetato, citrato, succinato, o cloruro…) y con agente de recubrimiento modulador (Eudragit® NE 30D) y de recubrimiento de liberación sostenida (Eudragit® RL/RS), más concretamente el EUDRAMODETM de Evonik.

5.2.- EJEMPLOS DE FORMULACIONES POR TECNOLOGÍA DE POWDER LAYERING EN LECHO FLUIDO

Existen diversos ejemplos de formulaciones con diferente composición de excipientes para recubrimientos por la técnica de powder layering en lecho fluido. Se basan en el uso de Hidroxipropilmetilcelulosa-acetato-succinato (HPMCAS) como formador del film entérico, talco como deslizante, dióxido de silicio coloidal, trietilcitrato (TEC) como plastificante líquido y Myvacet® (Monoglicéridos acetilados) como agente humectante.

FORMULACIÓN	A	B	C	D
HPMCAS (%)	45	75	74	75
Talco (%)	28	-	-	-
Aerosil® (%)	-	-	1	-
TEC (%)	19	17,5	17.5	25
Myvacet® (%)	8	7,5	7.5	-
Total (%)	**100**	**100**	**100**	**100**

FORMULACIÓN	A	B	C	D
Eficacia de recubrimiento (%) n=3 (A.B.C) n=2 (D). media± Des Std	87± 0.1	92± 1.1	93± 1.4	77± 5.6

Componentes sólidos
Componentes líquidos

6.- BIBLIOGRAFÍA

- "Dry coating in a rotary fluid bed" (Caroline Désirée Kablitz, *et al.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 27-2006. 212-219).
- "Recent developments in dry coating" (M Cerea *et al.* Pharmaceutical Technology Europe Feb. 2008).
- "Dry powder layering" (F. W. Goodhart and S Jan- Pharmaceutical Pelletization Tecnology Cap 8).
- Innovative Technologies for Granules and Pellets Información técnica folletos GLATT. (www.glatt.com).
- "Polymer Coatings and their Reactions with Ionic Substances for Tailored Oral Controlled Release Applications" (Dr. Bianca Brögmann - "64th EUDRAGIT – Workshop- 6th International Controlled Release Workshop).

TEMA 10.- PELLETIZACIÓN POR LA TECNOLOGÍA DE NEBULIZACIÓN/SPRAYADO DE SOLUCIONES O SUSPENSIONES

García Montoya, Encarna & Beaus Romero, Rafael

1.- Fundamentos del proceso **307**
2.- Equipos útiles para el proceso de pelletización por recubrimiento por capas de líquido **310**
2.1.- Pailas de recubrimiento tradicionales **311**
2.2.- Lecho fluido tradicional **312**
2.3.- Wurster **313**
2.4.- Granuladores centrífugos o rotatorios **315**
2.5.- Equipo auxiliar: sistemas de nebulización o atomización **318**
3.- Formulación **318**
3.1.- Características de las suspensiones. Suspensiones de recubrimiento **318**
4.- Características del producto obtenido por recubrimiento de líquidos nebulizados **319**
5.- Resumen **319**
6.- Ejemplos comercializados **320**
7.- Bibliografía **325**

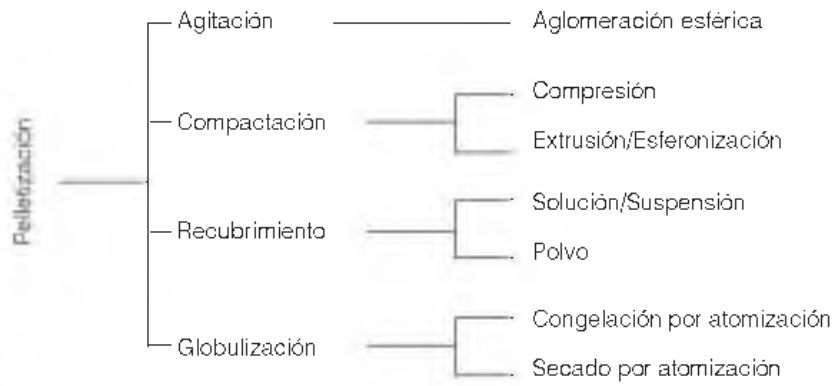
1.- FUNDAMENTOS DEL PROCESO

Históricamente un pellet es un término no exclusivamente farmacéutico que describe aglomerados esféricos de un tamaño de 0.5-2 mm. En castellano también se le llama minigránulo o esferoide.

Desde un punto de vista farmacéutico hay diferentes procesos para su obtención, siendo los más utilizados el recubrimiento por capas de polvo (powder layering), recubrimiento por capas de soluciones/suspensiones y por extrusión-esferonización. Últimamente también se han desarrollado nuevos métodos como el balling (aglomeración esférica), congelación por atomización (spray congealing) y secado por atomización (spray drying) y la cryopelletization o la melt esferonization, como tecnologías emergentes. Ver resumen en la tabla 1.

Concretamente, el proceso de nebulización de capas (objeto de este capítulo) implica la deposición intermitente de sucesivas capas de soluciones o suspensiones (figura 10.1) de sustancias medicamentosas y aglutinantes sobre pellets inertes o sobre partículas iniciales del propio fármaco (cristales o gránulos). En la tabla 2 se ha hecho una relación de pellets inertes comerciales. El API (Principio Activo) en solución o suspensión se nebuliza sobre los núcleos hasta que se alcanza el tamaño o contenido deseado.

Tabla 1: Clasificación de los procesos para preparar pellets (Ghebre-Sellassie, 1989)



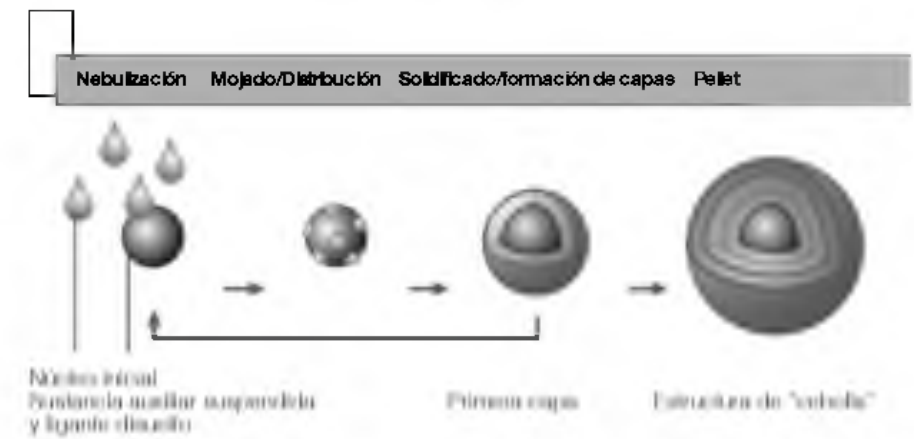


Figura 10.1. Fases del proceso de recubrimiento por capas mediante nebulización de un líquido.

El líquido nebulizado debe ser adecuado para el recubrimiento y se debe depositar uniformemente gracias al movimiento de los pellets en el rotor del equipo, densificándolos y haciéndolos crecer, llegando a una estructura en capas tipo "cebolla". Esta técnica produce capas lisas y con un grosor uniforme.

Se pueden aplicar diferentes tipos de capas, cargadas o no, con activos. Si se aplican capas finas pueden facilitar la incorporación de diferentes cantidades de principios activos al minigránulo. La formación de múltiples capas sobre el núcleo de partida (inerte o no) de polímeros y API nos puede proporcionar formulaciones de liberación modificada.

En los últimos años, el interés de los pellets en el diseño y desarrollo de las formas farmacéuticas se ha incrementado significativamente, especialmente en el campo de las formulaciones de liberación sostenida, debido a las numerosas ventajas tecnológicas y biofarmacéuticas que poseen.

Marca comercial	Composición	Ventajas	Referencia
Suglets®	Sacarosa	Gran uniformidad de dosificación en el producto final Buena esfericidad, estabilidad mecánica y distribución de tamaño de partícula homogénea	http://www.nppharm.fr/suglets.htm
Cellets® Celphere® Ethispheres®	CMC Carboximetilcelulosa	No soluble en agua--> admite soluciones acuosas de recubrimiento con alto porcentaje en API. Resistencia mecánica, baja reactividad, alta esfericidad, homogénea distribución del tamaño de partículas y optima absorción de agua	http://www.cellets.com http://www.ceolus.com/eng/product/celphere/index.html http://www.nppharm.fr/ethispheres.htm
MCell Spheres	Manitol	Inerte, no higroscopico, altamente esférica. Alta resistencia mecánica, bajo desgaste y de alta densidad. Bien definida distribución de tamaño de partícula	http://www.pharmatrans-sanaq.com/OroCell_MCell.pdf
Pharm-a-spheres™	Almidón maíz + 92% sucrosa (sacarosa)	Inerte, solube en agua, polo higroscópico, Baja resistencia mecánica. Bien definida. Distribución tamaño de partícula	http://www.pharm-a-spheres.com/
galenIQ™ 980	Isomaltosa	Poco higroscópico y muy estable. Bajo índice glucémico	www.galenIQ.com
Buffered Pellets	—	Para elaboración de pellets con API inestables a pH	http://www.lancerlifesciences.com/pellets.html http://www.titanpharma.com/ready_to_fill_pellets.html
Non-pareil 101/103/105 Nu-pareil PGR	Gránulos de sucrosa-almidón/ sucrosa/lactosa- celulosa microcristalina	Esferas blancas de flujo libre	'Sugar Spheres' - NF, Ph. Eur. and JP.

Tabla 2: Tipos de núcleos disponibles comercialmente para pelletización. En la referencia de Ehlers puede verse la influencia del tipo de núcleo en la liberación modificada del API

Como resultado de las investigaciones desarrolladas, algunos pellets han sido diseñados para maximizar la biodisponibilidad in vitro de los medicamentos, siendo posible la liberación de los API en diferentes partes del tracto gastrointestinal.

Entre las ventajas terapéuticas de los pellets sobre las formas farmacéuticas tradicionales como comprimidos o cápsulas: se dispersan libremente en el tracto gastrointestinal maximizando la absorción del fármaco (ya que se facilita su difusión en el tracto gastrointestinal), reducen la influencia de las variaciones en la velocidad de vaciado gástrico y en el tiempo de tránsito gastrointestinal (con lo cual se minimiza la Irritación del tracto GI), permiten evitar altas concentraciones locales de fármaco, tienen menor riesgo de sobredosificación, proveen flexibilidad en el diseño de la forma farmacéutica, pueden combinarse API incompatibles o API con diferentes perfiles en una sola forma de dosificación (por ejemplo Tian (2008) publica un ejemplo de doble capa en pellet) y al tener la forma esférica permiten el recubrimiento.

Aparte de las ventajas, hay que remarcar también que la técnica de recubrir pellets tiene dificultades:

a.- Requiere un alto número de repeticiones del recubrimiento (deposición y secado), lo que hace que aumente el tiempo de proceso y que se puedan provocar problemas de aglomeración y adhesión entre los pellets y el equipo. La eficiencia del sistema de recubrimiento de pellets es baja y resulta tediosa según la cantidad de API a depositar, con lo cual se han realizado estudios para valorar la uniformidad de recubrimiento y medidas de color (Chan, 2001). La nebulización de más de 30 mg de API exige un tiempo de proceso excesivamente largo, en este caso será preferible la extrusión-esferonización.
b.- El equipo tradicional ha de ser modificado (ver la tabla 3 y el apartado de equipos).
c.- No existen suficientes estudios publicados que relacionen parámetros de proceso, formulación y características físicas, tecnológicas y biofarmacéuticas de los pellets obtenidos.

2.- EQUIPOS ÚTILES PARA EL PROCESO DE PELLETIZACIÓN POR RECUBRIMIENTO POR CAPAS DE LÍQUIDO

Los factores del proceso de recubrimiento dependen directamente de la capa de solución o suspensión y por lo tanto utilizan el mismo tipo de equipos que para recubrir. Tanto las pailas de recubrimiento como el lecho fluido o los equipos de tecnología centrífuga se han utilizado para el recubrimiento de pellets.

Dependiendo del equipo y los parámetros del proceso, el tiempo de elaboración puede ser variable. Normalmente la eficiencia del proceso dependerá del tipo de equipo empleado y del tamaño de las partículas a recubrir.

EQUIPO	TIPO MODIFICACIÓN	FIGURA	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL EQUIPO	CARACTERÍSTICAS PELLETS
Pailas tradicionales	Sin modificación ni perforaciones	Figura 10.2	Forma específica de la paila (cebolla, circular, angular). Variables del proceso se han de ajustar y optimizar: o Tiempo de mezclado o Ángulo de inclinación o Baffles o deflectores o Velocidad de rotación o Velocidad de aplicación de la suspensión o solución Tamaño de lote en función del tipo de equipo entre 1 y 400 kg	Recubrimiento irregular
Lecho fluido tradicional (top spray)	Sin modificaciones	Figura 10.3 (A)	Patrón de fluidificación desorganizado Secado del spray	Capa continua y lisa mejorada
Wurster	Variación del lecho fluido tipo fuente	Figura 10.3 (C)	Partición cámara cilíndrica Plato inferior perforado Mayor cámara de expansión Tamaño de lote en función del tipo de equipo entre 1 y 600 kg	Capa de más calidad y más regular
Granulador centrífugo o rotatorio	Sin modificaciones	Figuras 10.3 (B), 10.5 y 10.6	Velocidad de rotación del disco Rociado de líquido tangencial Tamaño de lote en función del tipo de equipo entre 500 g y 500 kg	

Tabla 3: Equipos para elaboración de pellets por recubrimiento de líquidos

2.1.- PAILAS DE RECUBRIMIENTO TRADICIONALES

A pesar de que estos equipos se mejoraron mucho para su utilización en el recubrimiento de comprimidos (perforaciones en la pared, tubo de extracción del aire húmedo), estas mejoras no resultan prácticas para recubrir pellets, con lo cual son más adecuadas las pailas tradicionales (figura 2).

Aún así presentan desventajas frente a otros equipos que también pueden recubrir pellets:

1. Condiciones de secado inadecuadas, con lo cual dan una eficiencia al proceso muy limitada.
2. Las variables del proceso se han de ajustar y optimizar, para conseguir la uniformidad de secado y dar un movimiento suficiente en el interior del equipo para evitar los puntos muertos en el interior de la paila del equipo.

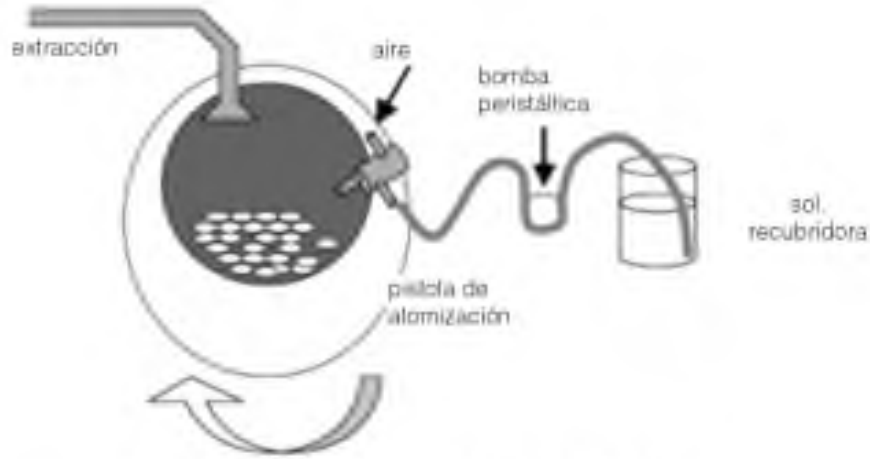


Figura 10.2. Paila de recubrimiento tradicional.

Las variables del proceso serán:

- Tiempo de mezclado (en función de la forma del contenedor, por ejemplo el de forma elíptica tendrá menos puntos muertos que el cilíndrico).
- Ángulo de inclinación con respecto a la horizontal (cuanto menor sea, menos puntos muertos).
- Baffles o deflectores en la pared interna del equipo.
- Velocidad de rotación: si es muy pequeña ocurre segregación y sólo las partículas grandes se recubren, además las partículas estarán en contacto mucho tiempo entre sí y se provocará aglomeración entre ellas.
- Velocidad de aplicación de la suspensión o solución. Debe ser baja para permitir el secado, debe darse equilibrio entre calor y transferencia de masa a la superficie de los pellets. Esto hace que el proceso sea largo. Para solventar el problema de eficiencia de secado, se suele reducir el tiempo de proceso y para prevenir aglomeración se suele incrementar la velocidad de rotación. Sin embargo, si ésta es alta puede aparecer el fenómeno de desgaste en los pellets y el crecimiento pellets se ve comprometido, ya que pueden aparecer finos, lo que hace que baje el rendimiento del proceso. Se puede solventar este problema sí se nebuliza medio de disolución sobre los pellets al final del proceso de recubrimiento, con lo cual al aumentar la humedad en la superficie del pellet facilita que se adhieran los finos a la superficie.

2.2.- LECHO FLUIDO TRADICIONAL

Este equipo implica el uso de una boquilla que insufla el aire desde la bandeja inferior e inyecta el aire desde abajo. Figura 3 (A). El problema en equipos grandes es que al tener mayor diámetro las partículas no caen cerca de los dis-

positivos de recubrimiento, con lo que provocan una manipulación poco práctica para recubrir pellets. El patrón de flujo desorganizado y el casi inevitable secado por atomización presentan graves problemas para utilizar esta técnica.

Además la calidad de los recubrimientos aplicados con esta técnica depende mucho del polímero y de la formulación.

Por esta razón es mucho más interesante el uso de los equipos tipo Wurster.

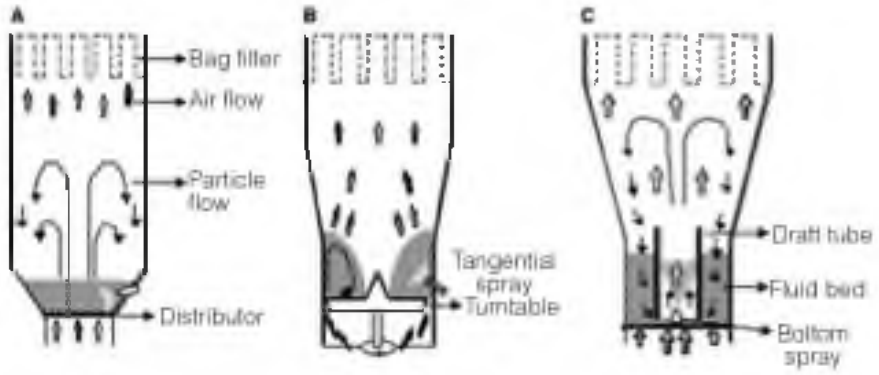


Fig. 10.3. Esquema típico de los procesadores de lecho fluido. (A) Lecho fluido simple o tipo fuente. (B) Lecho fluido turbulento. (C) Tipo Wurster, con tubo interno. (4).

2.3.- WURSTER

Este equipo (figura 10.3, C) también fue adaptado a la elaboración de pellets de distintos tamaños, principalmente basados en el aumento de la eficiencia de secado del equipo.

La característica principal de este equipo es que la base de la cámara está perforada (los agujeros son más grandes en la zona interior que conecta con la cámara de partición) y alrededor se disponen otros más pequeños que conectan con la segunda cámara. El diámetro de la cámara de partición es la mitad del de la cámara de producto y justo encima de ambas está la cámara de expansión, con forma de cono truncado. La pistola de nebulización se localiza en el centro de la bandeja distribuidora de aire. Esta bandeja se puede subir o bajar en el quipo según interese (dejará pasar más o menos flujo de aire). Ver figura 4.

Los recubridores Wurster que se utilizan para pellets tienen cámaras de expansión mayores que los de comprimidos. Técnicamente el proceso es una variación de un lecho fluido tipo fuente o chorro (figura 10.4, esquema A).

Características diferenciadoras sobre lecho fluido:

1. Partición de la cámara cilíndrica.
2. Configuración del plato distribuidor del aire o plato perforado.

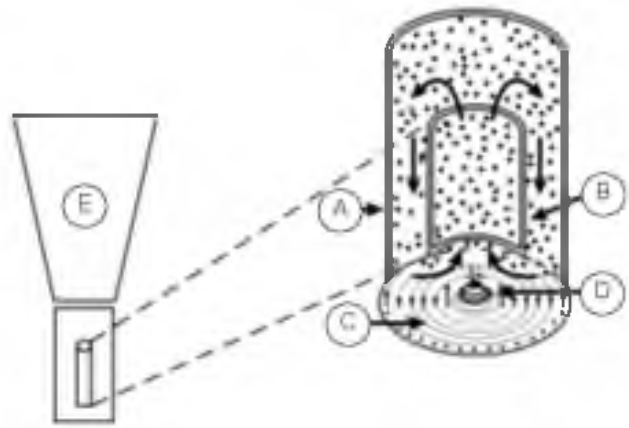


Figura 10.4. Detalle plato perforado y fluidificación formada en lecho fluido tipo Wurster.
(A) Cámara de producto, (B) cámara de partición, (C) placa de orificio, (D) boquilla y (E) cámara de expansión.

El aire debe permitir la fluidificación del producto, el aire seco pasa a alta velocidad a través de las boquillas y de las perforaciones del plato perforado, arrastrando las partículas a ser recubiertas por la pistola central ubicada en el plato. Una vez que las partículas dejan la cámara de partición entran en la cámara de expansión, donde la velocidad del aire queda reducida, con lo cual las partículas vuelven a caer en la cámara de partición externa, llamada también lecho lento. Este lecho está aireado por el aire que pasa a través de los orificios exteriores que son más pequeños que los del centro del plato perforado. Las partículas al llegar abajo son succionadas por el aire que entra en la cámara central a alta velocidad donde se vuelven a recubrir.

Ver figura 4 donde se pueden apreciar los detalles.

La altura de la cámara de partición y el espacio entre la zona de partición y la bandeja controlan la velocidad de entrada en la zona central, con lo que necesita ser optimizada según el tamaño del lote.

Las desventajas:

1. Inaccesibilidad de las boquillas: si se obturan hay que parar el proceso y limpiar. Se puede evitar filtrando previamente el aire o utilizando pistolas con boquillas más grandes. Para ajustar la altura de pulverización se tiene que subir o bajar el plato perforado. Hay proveedores que han resuelto este problema con modificaciones patentadas.
2. Volumen de aire excesivo: crea un lecho de burbujas y afecta negativamente al recubrimiento. De hecho, la velocidad de aire de secado es un factor determinante que influye en el escalado de la formulación e incluso en velocidad de aplicación del líquido de recubrimiento, realmente más que el tamaño del lote.

2.4.- GRANULADORES CENTRÍFUGOS O ROTATORIOS

Se pueden utilizar para recubrir con soluciones, suspensiones o polvos, reduciendo considerablemente el tiempo de proceso respecto a los equipos previos. Pueden clasificarse según tengan cámara única (figura 10.5) o doble (figura 6). Muchos de ellos también tienen un disco rotatorio en la base, con lo que la velocidad de rotación del disco es variable y la altura también se puede variar o ser fijada, dejando pasar mayor o menor cantidad de aire por la apertura lateral que queda.

Así mismo, la boquilla puede disponerse en la pared vertical del contenedor (figura 10.5, A y figura 10.6) o justo encima y tangencialmente al disco (figura 10.5, B), lo que permite que el líquido se pueda nebulizar mientras los pellets están en movimiento de caída.

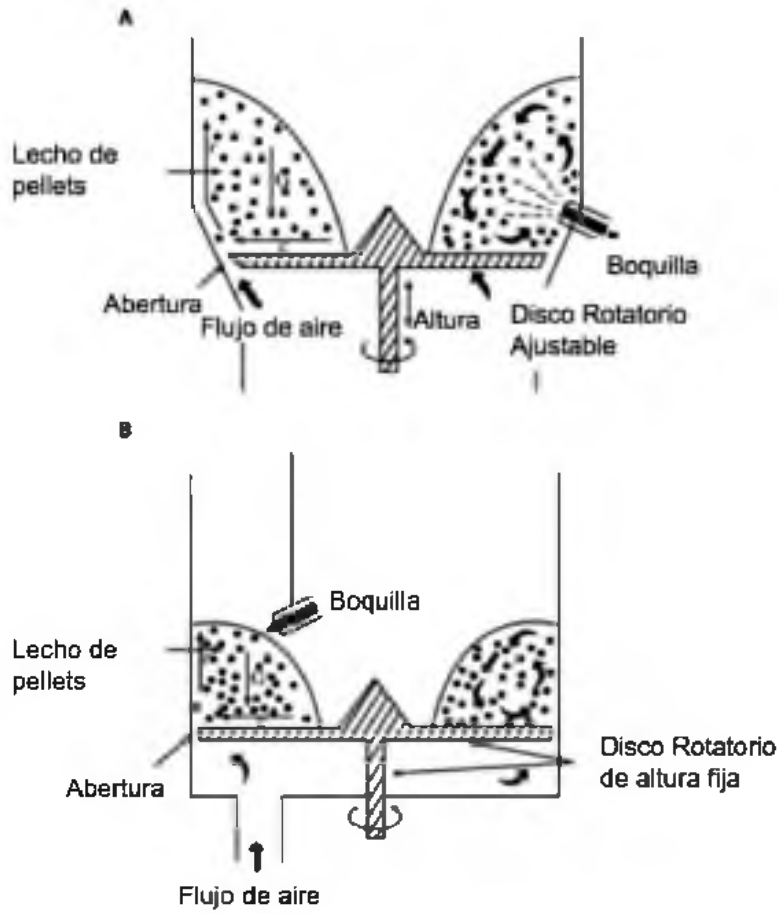


Fig.10.5. Equipo de lecho fluido centrífugo con una sola pared.

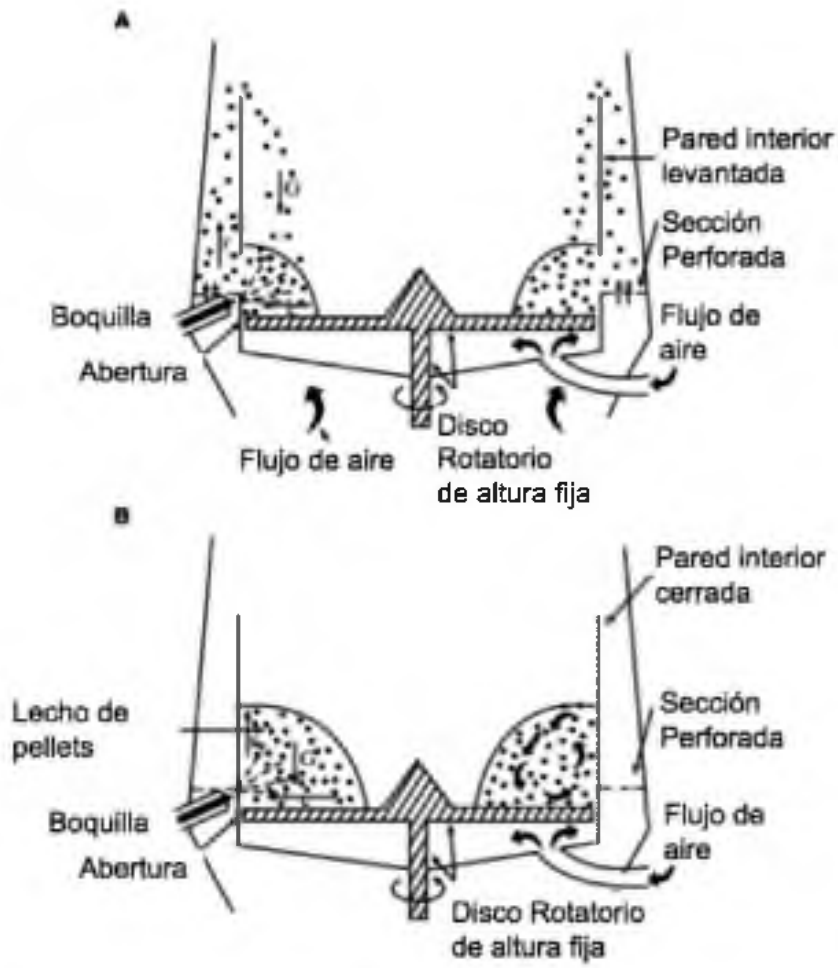


Fig. 10.6. Equipo de lecho fluido centrífugo con doble pared en la cámara de producto, en la figura A: cámara abierta durante la producción y en la B: posición cerrada al final o durante el secado.

Otra versión es el equipo que tiene una separación entre la cámara de formación interior y la exterior de secado. Las dos cámaras están separadas por la pared interior que puede cerrarse (figura 6, B) cuando el producto está formado y la posición abierta (figura 6, A), que permite pasar al producto a la otra cámara externa. La base de la cámara externa está perforada para permitir el flujo de producto con alta velocidad de fluidificación.

El nivel de mezcla y la eficiencia son factores que vienen determinados por la fuerza centrífuga, la velocidad de fluidificación del aire y la fuerza gravitacional; las tres actúan durante el proceso para crear un especie de movimiento en espiral parecido al de una cuerda en el lecho fluido.

La rotación del disco genera una fuerza centrífuga que empuja las partículas hacia el exterior de la pared vertical de la cámara de producto o estator. La fluidización del aire, que se dirige hacia la ranura entre la periferia del disco y el estator, genera una fuerza que lleva las partículas verticalmente a lo largo de la pared del recipiente del producto en la cámara de expansión. Arriba las partículas pierden su impulso y caen en cascada hacia el centro de la rotación del disco debido a la fuerza gravitacional (figura 10.5). El ciclo se repite hasta lograr una homogeneización de la mezcla.

El grado de mezcla depende de la fluidización del volumen de aire y de la velocidad, del ancho de la ranura por donde entra el aire, del tamaño del lecho y de la velocidad del disco. Estas variables, así como la presión de aire de atomización, la temperatura del aire y el grado de humedad de saturación determinarán el rendimiento y la calidad de los pellets.

Como se mencionó anteriormente, la variable del proceso que determina el éxito de cualquier proceso de peletización centrífugos de lecho fluido granuladores es el grado de mezcla, que lo da la velocidad radial del disco.

A bajas velocidades radiales, la medida de la mezcla pasa a ser insuficiente, según lo indicado por la pérdida del movimiento de las partículas. Así, las partículas atraviesan la zona de pulverización con un tiempo excesivamente prolongado y podrían dar lugar a aglomeración. El caking es otro problema grave encontrado trabajando a bajas velocidades radiales.

A altas velocidades radiales, la fricción partícula a partícula y de las partículas con la pared del equipo provoca degradación de los pellets. En general, esta condición lleva a un desgaste de partículas, es decir, las fuerzas de fricción superan a las fuerzas que contribuyen al crecimiento de partículas a través de capas. El proceso puede crear problemas de uniformidad de contenido. La velocidad radial del disco óptima es en general 3 - 8 m/s con independencia del tamaño del granulador. En las etapas iniciales del proceso de peletización, la velocidad radial se puede mantener baja.

Después de que el proceso de estratificación se haya completado, la velocidad radial del disco se reduce para evitar el desgaste de partículas durante la etapa de secado. Otro parámetro que desempeña un papel clave durante el recubrimiento es el ancho de la ranura del disco. En algunas granuladoras centrífugas, la ranura de ancho es fija y la velocidad de fluidización del aire se puede variar sólo con un cambio en el volumen de aire de fluidización. En otras, la ranura ancho es variable y se ajusta.

Aparte de la de rotación del disco, otra característica de este equipo es el método de pulverización. El líquido se rocía tangencialmente y coincidiendo con el movimiento de partículas. Esta característica es la principal responsable del alto rendimiento que se obtiene. La distancia que recorren las gotitas antes de que incidan sobre las partículas es corta y, en consecuencia, las gotas se depositan en las partículas casi por completo con poca o ninguna pérdida en la pared de la cámara de producto o por aspersión secado, suponiendo que las demás variables de proceso están optimizadas.

2.5.- EQUIPO AUXILIAR: SISTEMAS DE NEBULIZACIÓN O ATOMIZACIÓN

La técnica de pelletización usa 2 sistemas de nebulización del aire: el primero (hidráulico) utiliza presión para atomizar las gotas de líquido a través del orificio de la boquilla. El tamaño de gota lo determinan la presión y el diámetro de la boquilla. La velocidad con este sistema es uniforme y las gotas no se evaporan.

El segundo, un sistema neumático, utiliza un flujo de aire a alta presión para atomizar las gotas. Esta atomización puede contribuir a un secado rápido. Estos sistemas son preferibles en el laboratorio por su alta precisión a baja velocidad de flujo.

3.- FORMULACIÓN

3.1.- CARACTERÍSTICAS DE LAS SOLUCIONES. SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO

Durante el recubrimiento todos los componentes de la fórmula están disueltos o suspendidos en el medio de disolución y éste determina el contenido en sólidos y la viscosidad del líquido a pulverizar. La viscosidad deber ser apropiada para garantizar una adecuada adhesión al núcleo, de hecho ha de ser lo más baja posible al entrar en contacto con el núcleo, así se deposita uniformemente y forma una capa continua.

Fase 1: al ser nebulizado en el lecho del producto, las gotas impactan en el núcleo a recubrir y humectan sólo la superficie del núcleo, siempre que existan unas condiciones de secado y fluidez adaptadas al proceso, lo que evita que los núcleos se mojen y se aglomeren entre sí, invalidando el proceso.

Fase 2: fase de secado, permite que los productos disueltos cristalicen y formen puentes sólidos entre el núcleo y la capa inicial del fármaco, y progresivamente con las capas sucesivas. El proceso continúa hasta que se depositan las capas deseadas y que representan la riqueza prevista del fármaco.

La velocidad de crecimiento de las partículas es bastante baja debido a la adición incremental del fármaco disuelto o suspendido. En este proceso, como la cantidad de partículas es la misma, el tamaño de los pellets se incrementa como función del tiempo, y por lo tanto la masa total del sistema.

Aparte de los parámetros de proceso, es necesario que las características de la formulación también se identifiquen, como son la solubilidad del fármaco, el tipo y concentración del aglutinante y la viscosidad de la solución o suspensión.

Soluciones de recubrimiento. Se utilizan soluciones para recubrir pellets cuando la potencia de los pellets es baja, ya que no es económicamente facti-

ble hacer recubrimientos que proporcionen alta riqueza en API con soluciones poco concentradas, ya que se aumenta en demasiado tiempo el proceso.

Suspensiones de recubrimiento. El factor más Importante a tener en cuenta será el tamaño de partícula del fármaco. Partículas micronizadas tienden a dar apariencia lisa, propiedad extremadamente deseable para recubrimientos posteriores, particularmente en la liberación controlada. Si el tamaño de partícula es grande, la cantidad de aglutinante requerida para inmovilizar las partículas en la superficie del pellet será grande, con lo que resultará de baja riqueza. El aspecto será rugoso y no facilitará el recubrimiento posterior. Además estas partículas se pueden despegar fácilmente debido a las fuerzas de fricción entre ellas y provocar un rendimiento bajo del proceso.

4.- CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO OBTENIDO POR RECUBRIMIENTO DE LÍQUIDOS NEBULIZADOS

Son pellets libres de polvo, superficie rugosa, buena fluidez, fáciles de dosificar, de estructura compacta, baja higroscopicidad, densidad aparente alta, densos y uniformes, con baja abrasión, que pueden contener una dosis alta de principio activo, además de que permiten su posterior recubrimiento (por ejemplo entérico).

Estos pellets pueden ser encapsulados o comprimidos con los excipientes adecuados. Por otra parte su forma facilita su dosificación por métodos automatizados.

Para la evaluación de los pellets (Harun, 2001), aparte de los parámetros de calidad de farmacopeas, se suelen realizar algunos específicos (ver tabla 4).

5.- RESUMEN

La pelletización con pallas tradicionales es bastante común, por el bajo coste de estos equipos frente a otros, pese a la poca eficiencia del secado con estos equipos.

Las pailas perforadas son más eficientes, dependiendo de la configuración.

La mayor eficiencia en la evaporación y reproductibilidad en el proceso ha hecho que sea cada vez más común el uso de lechos fluidos en la producción de pellets.

Aunque tanto las pallas tradicionales como los lechos fluidos se utilizan, su uso es limitado por las características descritas. El sistema Wurster de pulverización inferior y el granulador centrífugo son más apropiados para este objetivo.

Independientemente de la técnica empleada, se debe prestar la máxima atención al control de la calidad del aire del proceso y otros equipos de soporte y de control de proceso.

Entender el proceso y las variables del producto, así como las ventajas y limitaciones de cada técnica es esencial para conseguir con éxito un desarrollo de producto desde laboratorio hasta la escala de producción.

Tabla 4: Controles que se pueden realizar sobre los pellets

Parámetros de calidad	Equipo / método	Referencia
Contenido en H O	Termobalanza	Nastruzzi, 2000
Friabilidad	10g pellets + 200 esferas de vidrio de 4 micras diámetro Friabilómetro 10 min a 20 rpm (otros autores varían condiciones)	Gryczová, 2008
Disolución	Pharm Eur equipo disolución II (palas) 50 rpm, 900 ml H.O, 30 minutos	Podczeck, 2008
Tamaño y uniformidad de tamaño. % aglomerados Diámetro medio de la masa	Tamices manual o cascada de 0.5 a 1 mm diámetro. Fracción menor a 0.5 mm se considera polvo y la mayor a 1 mm se considera aglomerado. Se excluyen para el cálculo del porcentaje. Se calcula por la fórmula de Haznos (1992)	Gryczová, 2008 Podczeck, 2008 Dawn, 2009
Riqueza API y pérdida tras el proceso	Realizar análisis para cada fracción de tamaño encontrada	Gryczová, 2008
Dureza	Durómetro con una célula C5 especial para evaluación de pellets	Gryczová, 2008 Podczeck, 2008
Forma, rugosidad de la superficie	Microscopio / análisis Imagen / Estereomicroscopio	Podczeck, 2008
Porosidad Densidad	Picnómetro de helio. Índice de Hausner, densidad compactada (Pharm Eur)	Gryczová, 2008 Podczeck, 2008
Color Uniformidad		Chan, 2001
Fluidez	Ángulo de reposo para 50 g de pellets (Pharm Eur)	Dawn, 2009 Gryczová, 2008

6.- EJEMPLOS COMERCIALIZADOS

Serían muchísimas las especialidades que deberíamos enumerar, pues los principios activos que se presentan en forma de pellets, en la mayoría de casos en cápsulas aunque también en comprimidos y viales, son muy comunes, siendo en muchos casos genéricos.

No se pretende hacer ninguna lista exhaustiva (en el caso del omeprazol, por ejemplo, hay muchas más especialidades además de las que se enuncian) sino ilustrar lo que se comenta con algunos ejemplos (las especialidades que se nombran se basan en la base de datos del Consejo de Colegios Farmacéuticos a Julio 2009, ver tabla 5).

Tabla 5: Especialidades comercializadas en pellets

API	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS
Omeprazol	Audazol	20 mg	Omeprazol Cinfamed	20 mg	Omeprazol Pérez Giménez	20 mg
	Aulcer	20 mg	Omeprazol Combix	20 mg	Omeprazol Pharmagenus	20 mg
	Belmazol	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Cuvefarma	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Pharmakern	20 mg
	Ceprandal	20 mg	Omeprazol Cuvegen	20 mg	Omeprazol Placased	20 mg
	Dequintol	20 mg	Omeprazol Davur	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Qualigen	20 mg 40 mg
	Dolintol	20 mg 40 mg	Omeprazol Decrox	20 mg	Omeprazol Ranbaxy	20 mg
	Elgam	20 mg	Omeprazol Desgen	20 mg	Omeprazol Ratiopharm	20 mg 40 mg
	Emeproton	20 mg 40 mg	Omeprazol Dexter	10 mg	Omeprazol Reddypharma	10 mg 20 mg 40 mg
			Omeprazol Cinfamed	20 mg		
	Gastrimut	20 mg	Omeprazol Combix	20 mg	Omeprazol Rimafar	10 mg 20 mg 40 mg
	Indurgan	20 mg	Omeprazol Edigen	20 mg 40 mg		
	Ipirasa	10 mg	Omeprazol Esteve	20 mg	Omeprazol Romikin Farma	10 mg
	Losec	20 mg	Omeprazol Farmygel	20 mg	Omeprazol Rubio	20 mg
	Miol	20 mg 40 mg	Omeprazol Genericos Juventus	20 mg	Omeprazol Sandoz	10 mg 20 mg 40 mg
	Mopral	20 mg 40 mg	Omeprazol Goibela	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Stada	20 mg 40 mg
	Norpramin	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Grapa	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Sumol	20 mg
					Omeprazol Tarbis	20 mg
	Novek	20 mg	Omeprazol Kern	20 mg 40 mg	Omeprazol Tarbis Farma	10 mg 20 mg 40 mg
	Nuclosina	20 mg	Omeprazol Korhispana	20 mg 40 mg	Omeprazol Tedec	20 mg
	Omapren	20 mg 40 mg	Omeprazol Lareq	20 mg 40 mg	Omeprazol Teva	20 mg

[.../...]

API	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS
Omeprazol	Omeprazol Abdrug	40 mg	Omeprazol Lasa	20 mg	Omeprazol Tevagen	20 mg 40 mg
	Omeprazol Acyfabrik	20 mg	Omeprazol Liconsa	10 mg	Omeprazol Toll Pharma	40 mg
	Omeprazol Agen	40 mg	Omeprazol Mabo	20 mg 40 mg	Omeprazol Ulcomelan	10 mg 20 mg 40 mg
	Omeprazol Almus	20 mg	Omeprazol Mede	20 mg 40 mg	Omeprazol Universal Farma	10 mg
	Omeprazol Alter	20 mg	Omeprazol Merck	20 mg	Omeprazol UR	20 mg
	Omeprazol Aphar	20 mg	Omeprazol Mylan	20 mg	Omeprazol UXA	20 mg
	Omeprazol Arafarma	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Normon	10 mg 20 mg	Omeprazol VIR	20 mg 40 mg
	Omeprazol Argenol	20 mg	Omeprazol Orsade	20 mg	Omeprazol Winthrop	20 mg
	Omeprazol Asol	20 mg	Omeprazol Ortodrol	20 mg	Ompranyt	20 mg
	Omeprazol Belmac	10 mg 40 mg	Omeprazol Pensa	20 mg 40 mg	Parizac	10 mg 20 mg 40 mg
	Omeprazol Bexal	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Pensa Pharma	20 mg	Pepticum	10 mg 20 mg 40 mg
	Omeprazol Bexalabs	10 mg 20 mg 40 mg	Omeprazol Pérez Giménez	20 mg	Prysma	20 mg
Lansoprazol	Bamalite	15 mg 30 mg	Lansoprazol Edigen	15 mg 30 mg	Lansoprazol Rimafar	15 mg 30 mg
	Estomil	15 mg 30 mg	Lansoprazol Kern	15 mg 30 mg	Lansoprazol Salvat	15 mg 30 mg
	Eudiges	15 mg 30 mg	Lansoprazol Korhispana	15 mg 30 mg	Lansoprazol Sandoz	15 mg 30 mg
	Iator	15 mg	Lansoprazol Lareq	15 mg 30 mg	Lansoprazol Stada	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Agrisalva	15 mg 30 mg	Lansoprazol Mabo	15 mg 30 mg	Lansoprazol Tarbis	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Agrisalva	15 mg 30 mg	Lansoprazol Mabo	15 mg 30 mg	Lansoprazol Tarbis	15 mg 30 mg

[.../...]

[.../...]

API	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS	NOMBRE ESPECIALIDAD	DOSIS
Lansoprazol	Lansoprazol Alter	15 mg 30 mg	Lansoprazol Mylan	15 mg 30 mg	Lansoprazol Teva	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Argenol	15 mg 30 mg	Lansoprazol Normon	15 mg 30 mg	Lansoprazol VIR	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Bexal	15 mg 30 mg	Lansoprazol Pensa	15 mg 30 mg	Lanzol	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Cantabria	15 mg 30 mg	Lansoprazol Pharmagenus	15 mg 30 mg	Monolitum	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Cinfa	15 mg 30 mg	Lansoprazol Qualigen	15 mg 30 mg	Opiren	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Cuve	15 mg 30 mg	Lansoprazol Ranbaxy	15 mg 30 mg	Pro Ulco	15 mg 30 mg
	Lansoprazol Davur	15 mg 30 mg	Lansoprazol Ratiopharm	15 mg 30 mg	Protoner	15 mg 30 mg
Otros ejemplos de API con referencias a pellets en la USP.			Alpha tocoferol			
			Desoxycortisona Acetato			
			Estradiol			
			Imidurea			
			Mecamylamina HCl			
			Proclorperacina Edisilato			
			Propoxipheno HCl			
			Vitamina E			
			Vitamina E + PEG Succinato			

Y cada vez encontramos más y más APIs que se comercializan como pellets y que están disponibles en el mercado para ser transformados en la especialidad correspondiente.

A modo de ejemplo nombraríamos los siguientes (en inglés):

Allopurinol Pellets.
Ambroxol Hydrochloride Pellets 22%
Amitriptyline SR Pellets
Aspirin Pellets
Azithromycin granules
Chlorpheniramine Maleate Pellets (Extended Release)
Carbonyl Iron
Carbonyl Iron. Folic Acid. Selenium And Vitamin 'E' Acetate. Vitamin B12 Pellets Blend
Carbonyl Iron. Folic Acid. Vitamin B12. Selenium And Vitamin 'E' Acetate Pellets Blend
Carbonyl Iron. Zinc Sulpahte Mono Hydrate. Folic Acid Pyridoxine HCL Pellets Blend

323

Carbonyl Iron. Zinc Sulpahte Mono Hydrate, Folic Acid. Vitamin B12 Pellets Blend
Carbonyl Iron. Zinc Sulphate Mono Hydrate, Folic Acid. And Vitamin "C" Pellets Blend
Carbonyl Iron+ Zinc Sulphate Mono Hydrate+ Folic Acid Pellets
Ciprofloxacin pellets / granules
Cetrizine Dihydrochloride Pellets 5Mg/10Mg
Cloxacillin Na flavoured dispersible Pellets
Codeine SR Pellets
Chloroquine Phosphate Enteric Coated Pellet 250 Mg.
Chlorpheniramine Maleate SR Pellets 8Mg
Clarithromycin
Dextromethorphan Hydrobromide Pellets
Diclofenac Potassium Pellets 34%
Diclofenac Sodium Pellets Sustained Release 33% / 40%
Diltiazem Hydrochloride Pellets (Extended Release)
Domperidone Pellets 10% / 20% / 40%
Domperidone Pellets (Sustained Release) 30%
Doxycycline Hydrochloride
Doxycycline Hydrochloride (Enteric Coated) Pellets
Dried Ferrous Sulphate (Sustained Release)
Dried Ferrous Sulphate (Sustained Release)+ Folic Acid Pellets
Dried Ferrous Sulphate (Sustained Release)+ Zinc Sulphate Mono Hydrate (Sustained Release)+ Folic Acid Pellets
Diclo fenac Potassium SR Pellets 34%
Dipyridamole Pellets
Duloxetine Pellets Enteric Coated
Enalapril maleate Pellets.
Erythromycin SR Pellets
Esomeprazole Magnesium Pellets Enteric Coated 8.5% / 22%
Fenofibrate Pellets (Extended Release)
Ferrous Fumarate Pellets (Sustained Release)
Ferrous Fumarate (Sustained Release)+ Zinc Sulphate Mono Hydrate+ Folic Acid Pellets
Ferrous Sulphate + Folic Acid + Zincsulphate Mono Hydrate Pellets
Ferrous Sulphate + Folic Acid Pellets
Fluoxetine Hydrochloride Pellets 30%
Flurbiprofen Pellets (Extended Release)
Folic Acid
Glibenclamide Pellets SR
Gliclazide SR Pellets 30Mg.
Glipizide Pellets SR
Indomethacin Pellets (Extended Release)
Isosorbide Dinitrate SR Pellets
Itraconazole Pellets 22%
Ibuprofen granules
Ketoprofen Pellets (Extended Release)
lactobacillus sporogenes
Loratadine Pellets
Mebeverine Hydrochloride Pellets (Extended Release) 60%
Methyl Cobalamine Pellets
Metoprolol Succinate Pellets (Extended Release)
Niacinamide Pellets
Nifidipin pellets
Nimesulide SR Pellets 100 Mg/200Mg
Nitroglycerin SR Pellets 2.5Mg
Orlistat pellets 50%
Oxybutynin SR Pellets
Pantaprozole Sodium Pellets Enteric Coated 15%

Paracetamol Pellets
Phenylpropanolamine HCl SR Pellets 50Mg/75Mg
Phenytoin Sodium SR Pellets.
Pentoxyfilline Pellets
Phenylephrine Hydrochloride + Chlorpheniramine Maleate Pellets (Extended Release)
Phenylephrine Hydrochloride Pellets (Extended Release) 20% / 40%
Propranolol Hydrochloride Pellets (Extended Release)
Pyridoxine HCL Pellets
Rabeprazole Sodium Pellets Enteric Coated 8.5%
Riboflavin Pellets
Roxatidine Acetate Hydrochloride Pellets
Salbutamol Sulphate Pellets
Secnidazole Pellets
Selenium And Vitamin 'E' Acetate
Selenium And Vitamin 'E' Acetate Pellets Blend
Sodium Amino Salicylate Enteric Coated Pellets 85mg.
Tamsulosin Hydrochloride Pellets (Extended Release) 0.12% / 0.2%
Terbutaline sulphate Pellets
Theophylline Sustained Release Pellets
Tolterodine Tarlate Pellets
Tramadol HCL/ SR Pellets
Thiamine HCL/Mono Nitrate Pellets
Venlafaxine Hydrochloride Pellets (Extended Release) 35%
Verapamil Pellets 120Mg/240Mg
Vitamin E Acetate
Vitamin "C" Pellets
Vitamin B12 Pellets
Zinc Sulpahte Mono Hydrate pellets

Además de esta extensa relación, se comercializan combinaciones de varios productos, lo que nos da una idea de la gran aplicación que la forma de pellets tiene en el mercado.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Haznos L., Langer I., Gyamathy M. "Some factors influencing pellet characteristics made by extrusion/spheronization process". Drug Dev. Ind. Pharm. 1992. 18: 409-437.

- Erik Sandell. "Industrial Aspects of Pharmaceuticals". Editor Erik Sandell. Editor Taylor & Francis, 1992. ISBN9186274465

- Nastruzzi C, Cortesi R, Esposito E, Genovesi A, Spadoni A, Vecchio C, Menegatti E. "Influence of Formulation and Process Parameters on Pellet Production by Powder Layering Technique". AAPS PharmSciTech. 2000; 1(2): article 9.

- Jones. D. M . "Solution and Suspension Layering Pharmaceutical Pelletization Technology". 1989 145-164- Chan LW, Chan WY, Heng PW Chan "An improved method for the measurement of colour uniformity in pellet coating". Int J Pharm 2001 Feb 1; 213(1-2): 63-74

- Md. Harun Ar Rashid. "Centrifugal Granulating Process for Preparing Drug-Layered Pellets Based on Microcrystalline Cellulose Beads". Thesis. Helsinki 2001 2001. http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/rashid/centrifu.pdf.

- Isaac Gebre-Sellassie, Axel Knock. Pelletization techniques. Editores: James Swarbrick, James C. Boylan. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 2004. 369-394.

- Paul Wan, Sia Heng. "Pelletization and pellet coating". http://www.aster.it/documenti/iniziative/tefarco/p243.pdf.

- Fridrun Podczeck "A novel aid for the preparation of pellets by extrusion / spheronization". Pharmaceutical Technology Europe Volume 20. Issue 12. 2008. http://www.ptemag.com/pharmtecheurope/Ingredients/A-novel-aid-for-the-preparation-of-pellets-by-extr/ArticleStandard/Article/detail/574643

- Lingling Tian, Yu Zhang, Xing Tang "Sustained-Release Pellets Prepared by Combination of Wax Matrices and Double-Layer Coatings for Extremely Water-Soluble Drugs". Drug Development and Industrial Pharmacy. 2008. Vol 34. No. 6. Pages 569-576

- Eva Gryczová: Miloslava Rabisková; David Vetchy. Kate ina Krej ová. "Pellet Starters in Layering Technique Using Concentrated Drug Solution". Drug Development and Industrial Pharmacy. 1520-5762. Volume 34. Issue 12. 2008. Pages 1381-1387.

- Dawn Z.L. Era. Celine V. Liew. Paul W.S. Heng. "Layered growth with bottom-spray granulation for spray deposition of drug". International Journal of Pharmaceutics Volume 377. Issues 1-2. 30 July 2009. Pages 16-24.

- Ehlers Henrik, Liu Anchang, Räikkönen Heikki; Hatara Juha. Antikainen Osmo; Airaksinen Sari; Heinämäki Jyrki, Lou Honxiang; Yliruusi Jouko. "Granule size control and targeting in pulsed spray fluid bed granulation". International journal of pharmaceutics 2009; 377(1-2): 9-15.

E.- ESTUDIOS DE DESARROLLO

TEMA 11.- ESTUDIOS DE VALIDACIÓN DE PROCESOS EN DESARROLLO FARMACÉUTICO

Amela Navarro, Joaquín

1.- Introducción 330
2.- Desarrollo farmacéutico 331
2.1.- Desarrollo de la formulación 332
2.2.- Desarrollo del proceso de elaboración 332
3.- Validación galénica 335
3.1.- Protocolo de validación 335
3.2.- Informe de validación 337
4.- Documentación a presentar a la Administración 337
5.- Anexo 1. Ejemplo de validación de desarrollo farmacéutico. Caracterización / Optimización de un proceso de obtención de comprimidos de liberación modificada 341
5.1.- Objetivo 342
5.2.- Estudio del proceso de elaboración de comprimidos 342
5.2.1.- Proceso de elaboración 342
5.2.2.- Diagrama de flujo del proceso 344
5.2.3.- Análisis de puntos críticos 345
5.2.4.- Plan experimental 345
5.2.5.- Plan de muestreo 348
5.2.6.- Criterios de aceptación 349
5.2.7.- Tablas de resultados y conclusiones 350
5.3.- Estudio del proceso de recubrimiento 351
5.3.1.- Proceso de elaboración 351
5.3.2.- Diagrama de flujo del proceso 353
5.3.3.- Análisis de puntos críticos 354
5.3.4.- Plan experimental 354
5.3.5.- Plan de muestreo 356
5.3.6.- Criterios de aceptación 356
5.3.7.- Tablas de resultados y conclusiones 357
5.4.- Anexo: Modificaciones del plan de optimización 358
6.- Anexo 2. Ejemplo de validación de desarrollo farmacéutico. Verificación de un proceso de obtención de comprimidos recubiertos de liberación modificada 359
6.1.- Generalidades 360
6.2.- Organización 360
6.2.1.- Grupo de validación 360
6.2.2.- Responsabilidades 360
6.3.- Descripción del proceso de fabricación 361
6.3.1.- Composición del producto 361
6.3.2.- Diagrama del proceso de fabricación 362
6.3.3.- Controles en proceso 364
6.4.- Parámetros críticos 365
6.5.- Criterios de aceptación 366
6.5.1.- Granulado 366
6.5.2.- Mezcla final 366

6.5.3.- Ensayos durante la compresión 366
6.5.4.- Ensayos después de la compresión 367
6.5.5.- Recubrimiento 367
6.5.6.- Control del producto final (bulk) 367
6.6.- Resultados 367
6.6.1.- Premezcla I 367
6.6.2.- Secado 368
6.6.3.- Premezcla II 368
6.6.4.- Mezcla final 370
6.6.5.- Compresión 372
6.6.6.- Recubrimiento 374
6.6.7.- Control de los comprimidos finales 377
6.7.- Conclusiones 377
6.8.- Anexos 377
7.- Bibliografía 377

1.- INTRODUCCIÓN

Tal como se define en la Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea, se debe llevar a cabo un estudio de validación de un procedimiento productivo cuando se adopte una nueva fórmula de fabricación o método de preparación, así como cuando se produzcan modificaciones importantes del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en el equipo o en los materiales que puedan afectar a la calidad del producto y/o a la reproducibilidad del proceso.

Es evidente que realizar este estudio en el Departamento de Fabricación, con un lote completo de producto, resulta arriesgado si antes no se han realizado pruebas a escala piloto. Por otra parte, llevar a cabo el estudio de validación sobre tres lotes completos de producción con el fin de preparar la documentación para el Registro de nuestro producto farmacéutico, sin tener la garantía de que será aprobado antes de que hayan caducado, puede representar un elevado coste económico.

La Guía europea CPMP/QWP/848/96 sobre validación de proceso, vigente desde marzo de 2001, reconoce que en el momento de la presentación de un expediente para la solicitud de una autorización, los fabricantes pueden no haber completado los estudios formales de validación en lotes de escala de producción. Sin embargo la guía establece una conexión entre los datos de los estudios de desarrollo llevados a cabo sobre lotes de escala de laboratorio y piloto con los datos de lotes de escala de producción, si están disponibles, o si no es así considera la posibilidad de presentar un esquema de validación de proceso apropiado, el cual será aplicado a los lotes de escala de producción posteriormente a la autorización.

En los últimos años se ha incrementado la importancia del Desarrollo Farmacéutico como fuente de conocimiento del producto y su proceso de fabricación.

En este sentido, la Guía ICH M4 (3), de febrero de 2004, estableció un nuevo sistema de documentación para el Registro en Europa (Common Technical Do-

cumentation: CTD), el cual incluye el punto 3.2.P.2 de Desarrollo Farmacéutico. En él se encuentran los subapartados 3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación y 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de Fabricación.

La Guía ICH Q8, de Desarrollo Farmacéutico (4-6), vigente desde mayo 2006, establece que los estudios de desarrollo de proceso deben sentar las bases para la optimización del proceso y los requerimientos de validación.

Completando esta guía se encuentra la Guía ICH Q9, de gestión del riesgo de calidad (7), consensuada en noviembre de 2005, la cual suministra principios y ejemplos de herramientas de gestión de riesgo de calidad que pueden ser aplicados a todos los aspectos de la calidad farmacéutica, incluyendo desarrollo, fabricación y distribución farmacéuticas.

Englobando la Guía ICH Q8 e ICH Q9 se encontrará la Guía ICH Q10, de Sistemas de Calidad Farmacéutica, consensuada en junio de 2008.

El nuevo borrador de la Guía de Validación de proceso de la FDA ya recoge todos los principios incluidos en las guías mencionadas anteriormente y que dan especial relevancia a la etapa de desarrollo como base de conocimiento para el proceso de validación y revalidación.

Por tanto, resulta siempre conveniente la realización de un estudio de validación de proceso formando parte del Desarrollo Farmacéutico del producto. Posteriormente, antes de su comercialización se establecerá un programa para su validación en producción.

Además se debe tener en cuenta que si los lotes de muestras para estudios preclínicos o clínicos se realizan en el Departamento de Desarrollo Farmacéutico, puede resultar conveniente validar los procesos de fabricación implicados, los cuales formarán parte de la documentación a presentar en el expediente de Registro.

2.- DESARROLLO FARMACÉUTICO

La Guía ICH Q8 de Desarrollo Farmacéutico establece que el desarrollo farmacéutico tiene como objetivo diseñar un producto y su proceso de fabricación asociado con calidad, con el fin de obtener un producto con las características deseadas.

La información conseguida en los estudios de desarrollo farmacéutico y la experiencia de fabricación suministra la base científica para establecer el denominado espacio de diseño.

Tal como se define en la Guía ICH, el espacio de diseño consiste en la combinación multidimensional e interacción de las variables de producto y parámetros de proceso que han demostrado que ofrecen una garantía de calidad. Este espacio de diseño debe ser aprobado por las autoridades. Si se trabaja dentro del espacio de diseño aprobado no se considera un cambio y no debe ser comunicado a éstas.

La información de los estudios de desarrollo farmacéutico constituyen la base para la gestión del riesgo de calidad. **Es importante tener en cuenta que la calidad no puede ser controlada en los productos, sino que debe ser es-**

tablecida por diseño. Cambios en la formulación y en los procesos de fabricación durante el desarrollo deberían ser entendidos como oportunidades para ganar experiencia adicional y como la base para establecer el espacio de diseño.

Habitualmente las actividades de desarrollo de un producto pueden ser divididas en desarrollo de la formulación y en desarrollo del proceso de elaboración, aunque algunas de sus fases se realizan conjuntamente. Toda la información que se obtiene a lo largo de este periodo debe ser utilizada en el momento de realizar la validación del proceso de elaboración, actividad que puede ser considerada como la etapa final del desarrollo de un producto.

2.1.- DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

El desarrollo de la formulación suministra la información básica sobre el principio activo, la fórmula y el impacto de los excipientes sobre el producto. Normalmente los datos informativos generados en estas actividades son:

1.- Preformulación, que incluye toda la caracterización física y química de principio activo.
2.- Formulación, que consiste en los estudios requeridos para que la combinación entre el principio activo, los excipientes y el envase resulte en un producto con las características físicas y químicas requeridas. Aquí se incluyen pruebas de compatibilidad principio activo-excipiente, principio activo-envase y el efecto de la formulación sobre el perfil de disolución. La elección de excipientes debe tener en cuenta además el proceso de fabricación que se desea y otros condicionantes (económicos, propio conocimiento, existencias en stock, etc.).
3.- Desarrollo de métodos de análisis específicos.
4.- Análisis de los atributos críticos del producto y elaboración de especificaciones.
5.- Optimización de la formulación. Esta última fase va muy ligada a los resultados que se van obteniendo durante el desarrollo del proceso de elaboración.

El desarrollo de la formulación no puede considerarse completado hasta que todos estos factores considerados básicos hayan sido estudiados. Se puede aceptar que posteriormente se produzcan cambios menores en la formulación, siempre que se compruebe que no ejercen efectos adversos sobre las características del producto.

2.2.- DESARROLLO DEL PROCESO DE ELABORACIÓN

El desarrollo del proceso de elaboración empieza una vez que se conocen los excipientes compatibles con el principio activo y la forma farmacéutica que se desea elaborar. Debe conseguir los siguientes objetivos:

1.- Un proceso adecuado que obtenga un producto que cumpla con las especificaciones, con los requerimientos económicos y con las normas correctas de fabricación.
2.- Identificación de los parámetros críticos del proceso que pueden afectar a las características del producto.
3.- Desarrollo de métodos y especificaciones de control en proceso.
4.- Identificar los equipos genéricos y/o específicos que pueden ser requeridos.

El desarrollo del proceso de elaboración puede ser dividido en varias etapas:

Diseño

En esta fase se diseña sobre el papel el proceso de fabricación deseado de acuerdo con las técnicas más usuales en la empresa. Se debe tener además en cuenta factores como rendimiento, controles en proceso que podrían ser necesarios, etc.

Análisis de puntos críticos

Ya en la Guía CPMP/QWP/848/96 sobre validación de proceso, de marzo de 2001, se establece que la etapa de desarrollo debía servir para definir claramente las etapas críticas del proceso de fabricación. Da como ejemplo el efecto de la presencia, tipo y cantidad de lubricante sobre el perfil de disolución.

De acuerdo con esta guía, para definir estos parámetros críticos puede ser necesario producir cambios deliberados en el proceso para demostrar su robustez y definir los límites de tolerancia. Los parámetros críticos varían dependiendo de la naturaleza del producto, la composición y el método de fabricación propuestos.

Se consideran las variables o factores para cada una de las etapas y para todo el proceso y se analiza si su variación puede influir en las características requeridas para el producto y su comportamiento tecnológico durante el proceso, es decir, si son o no críticos. Para los que se consideran críticos se establecerán unos límites de tolerancia. También aquí se fijan los controles en proceso a efectuar, los métodos que se deben emplear y los criterios de aceptación para los resultados de los parámetros a controlar.

Se pueden tener en cuenta:

- Atributos del principio activo (por ejemplo tamaño de partícula, contenido en agua, polimorfismo).
- Tipo o cantidad de un determinado componente (por ejemplo cantidad de estearato magnésico, cantidad de agua en una granulación húmeda).
- Tipos de equipo (por ejemplo mezclador, granulador).
- Variables del proceso (por ejemplo temperatura de secado, tiempo de mezclado, velocidad de la máquina de comprimir, adición de los componentes en una suspensión).

Este trabajo científico facilita el establecimiento de un espacio de diseño amplio. Como se ha dicho, en el caso del establecimiento de un espacio de diseño se pueden abordar aspectos regulatorios posteriores de forma más flexible, por ejemplo, para facilitar:

- Decisiones regulatorias basadas en el riesgo (revisiones e inspecciones).
- Mejoras en los procesos de fabricación, dentro del espacio de diseño descrito en la documentación de Registro, sin revisión regulatoria posterior.
- Reducción de las presentaciones a Registro post-aprobación.
- Control de calidad a tiempo real, consiguiendo una reducción del control de liberación del producto acabado.

Para conseguir esta base científica se pueden aplicar, por ejemplo, sistemas de diseño de experimentos o tecnología analítica de proceso (PAT). Un uso apropiado de gestión de riesgo de calidad puede ayudar para priorizar los estudios de desarrollo farmacéutico adicionales para conseguir esta base científica.

Caracterización/Optimización

Se establecen unas pruebas experimentales en las que se observará realmente como afectan los distintos factores del proceso sobre éste y la calidad del producto final.

Habitualmente se comienza con lotes pequeños (de 1 kg de producto), y a medida que se tiene más seguridad en el proceso se pasa a lotes de escala piloto. La Guía sobre validación de procesos comenta que los lotes de laboratorio pueden ser muy pequeños (por ejemplo 100 o 1.000 veces menores que los de escala de producción). Los lotes piloto deben corresponder al menos al 10% de los lotes de futura escala industrial. Para comprimidos o cápsulas este tamaño debe ser del 10% o 100.000 unidades, tomando siempre el número mayor. Naturalmente los resultados obtenidos pueden hacer cambiar el concepto sobre las variables críticas y sus límites aceptables, así como los parámetros a controlar y sus límites. Por último, se procede a la optimización del proceso a escala piloto. Nunca se debe perder de vista que en el futuro el proceso deberá realizarse a escala de producción. **El objetivo de utilizar lotes piloto es permitir una transposición sin problemas a la escala industrial. Al final, se debe obtener un proceso en el que se hayan fijado los valores de sus variables, los controles en proceso a efectuar y sus tolerancias aceptables.**

En el Anexo 1 se puede encontrar un informe sobre el trabajo de caracterización/optimización de un proceso de obtención de comprimidos de liberación modificada.

Verificación

Consiste en determinar la reproducibilidad del proceso que ha sido optimizado. Se deben realizar suficientes replicados de lote para determinar las varia-

ciones intra y entre lotes de producto. Constituiría parte importante del proceso de validación. Como mínimo se deben tomar los tres lotes sobre los que, según normativa, se debe realizar el estudio de estabilidad. Su objetivo es demostrar que, sin realizar variaciones en las condiciones del proceso, los resultados de los parámetros de control del mismo y de los productos intermedios y final son repetitivos. Todos los equipos a utilizar deben estar cualificados y los métodos de control validados.

Los controles en estas pruebas deben ser más frecuentes y cubrir más variables que en el caso de una producción de rutina.

3.- VALIDACIÓN GALÉNICA

Para llevar a cabo una validación, primeramente se debe crear un equipo de validación. En este caso puede estar compuesto por personal de Desarrollo Galénico, de Desarrollo Analítico y Garantía de Calidad.

Se debe elaborar un protocolo o plan de validación que una vez rellenado con los resultados obtenidos y establecidas unas conclusiones puede constituir un informe de validación.

Si durante los experimentos se produjese alguna desviación de las condiciones de trabajo preestablecidas, se realizará una valoración de su influencia y, si se considera necesario, se hará constar en el protocolo.

3.1.- PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Es un documento en el que constará:

- Nº de protocolo o plan de validación
- Título
- Objetivo de la validación
- Diagrama de flujo
- Lista de maquinarla
- Descripción del proceso de elaboración a validar.
- Análisis de puntos críticos
- Plan experimental
- Criterios de aceptación
- instrucciones especiales
- Firmas de aprobación
- Anexo: modificación del protocolo

Objetivo de la validación

Explicación breve del proceso que se pretende validar.

Diagrama de flujo

En él se indican las etapas del proceso, los factores implicados y los puntos de control en proceso con las pruebas a efectuar.

Lista de maquinaria

Puede quedar indicada en el diagrama de flujo y en la descripción del método de elaboración si es para cada prueba la misma o en el plan de pruebas experimentales cuando se considera como un factor.

Descripción del método de elaboración

Se incluye la composición cuantitativa y una breve descripción del método de elaboración. Lo más conveniente es la inclusión del lote patrón (*master batch record*).

Análisis de puntos críticos

Se consideran todos los factores del proceso y para cada uno de ellos se valora si su variación puede ejercer alguna influencia (factor crítico o no crítico) sobre las características requeridas para los productos intermedios y producto final y para el proceso. Cada proceso requiere un análisis concreto, en el que se deben tener en cuenta todas las experiencias previas realizadas durante su desarrollo.

Plan experimental

Se trata de una explicación del modo de realización de las experiencias del estudio de validación, su número y los factores críticos con los valores a los que se estudian. El plan experimental puede incluir pruebas en las que se varían los factores del proceso o pruebas repetitivas donde estos factores se mantienen constantes.

Plan de control

Se indican los controles a realizar según los pasos seleccionados en el análisis de los puntos críticos, los procedimientos de toma de muestra, los procedimientos normalizados de trabajo que se emplean y los métodos analíticos correspondientes. Estos controles pueden también quedar de manifiesto en el diagrama de flujo.

Criterios de aceptación

Se indican las tolerancias para las variables y parámetros que se van a controlar. Las especificaciones para el producto deben haber sido preestablecidas.

Instrucciones especiales

En este apartado se realizan indicaciones sobre el modo de recopilar los datos, su análisis y, si procede, los métodos estadísticos que se utilizarán para su evaluación.

Firmas de aprobación

Aparte de la firma de la persona que ha elaborado el protocolo de validación y las de los componentes del equipo de validación, en nuestro caso deben ir como firmas de aprobación la del Jefe de Desarrollo Galénico y la del Jefe de Garantía de Calidad.

Anexo: Modificación al protocolo

Es importante incluir en un anexo una hoja donde se pueda añadir cualquier modificación al protocolo. Estas modificaciones deben quedar justificadas e ir firmadas y fechadas por la persona responsable.

3.2.- INFORME DE VALIDACIÓN

Es el documento que incluye los resultados experimentales y las conclusiones a las que se han llegado. Lo más cómodo en el caso de desarrollo es que el protocolo de validación se convierta en informe una vez que se incluya la información requerida. Con este fin el documento puede denominarse por su título ("Validación del procedimiento de…") y en la primera hoja constar varios apartados con firmas y fechas: protocolo, resultados e informe final. **En el Anexo 1 se incluye un ejemplo de validación (caracterización) de un proceso de elaboración de comprimidos de liberación modificada en Desarrollo Galénico, en el que se ponen de manifiesto los puntos comentados anteriormente.**

4.- DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR A LA ADMINISTRACIÓN

Ya en la antigua Guía CPMP/QWP/486/95 sobre la Fabricación de formas finales de dosificación, de septiembre de 1995, cuando se hablaba de la vali-

dación, establecía que los estudios de validación debían ser utilizados para identificar etapas críticas en los procesos de fabricación no estándares y debían ser descritos en la Parte IIA del expediente de solicitud. Además de estas validaciones de proceso de desarrollo farmacéutico, y tanto para el caso de procesos estándares como en el de no estándares, se debían presentar resultados de validación del proceso real, los cuales se tenían que incluir en la parte IIB, siempre que la conformidad del producto acabado con las especificaciones no pudiera ser garantizada con una elevada certeza estadística controlando el producto en el momento de la liberación.

La Guía CPMP/QWP/848/96 sobre validación de proceso, vigente desde marzo de 2001, reconoce que en el momento de la presentación de un expediente para la solicitud de una autorización, los fabricantes pueden no haber completado estudios formales de validación en lotes de escala de producción (usualmente tres lotes consecutivos). En este caso se debe establecer una evaluación y caracterización de los parámetros críticos del proceso sobre lotes de escala de laboratorio o piloto. Además se debe incluir un programa formal de validación sobre lotes de escala de producción, el cual se implementará después de la autorización y será verificado por las autoridades. **Este programa debe incluir como mínimo los siguientes puntos:**

- **Breve descripción del proceso con un sumario de las etapas críticas del proceso o parámetros críticos a ser monitorizados durante la validación.**
- **Especificaciones del producto acabado (liberación).**
- **Detalle de los métodos analíticos (referencias al expediente).**
- **Propuesta de controles en proceso con criterios de aceptación.**
- **Ensayos adicionales a realizar con criterios de aceptación propuestos y validación analítica cuando sea apropiada.**
- **Plan de muestreo donde se explique el momento y la forma de tomar las muestras.**
- **Detalle de los métodos para registrar y evaluar los resultados.**
- **Calendario propuesto.**

Una vez implementado el esquema, se debe elaborar un informe firmado por la persona autorizada, el cual será supervisado por las autoridades. Este informe debe contener la siguiente información:

- Datos analíticos de lotes.
- Certificados de análisis.
- Guía de fabricación (*Batch record*) de los lotes.
- informe sobre resultados inesperados o cambios necesarios con una justificación apropiada.
- Conclusiones.

La guía establece que en algunos casos es absolutamente necesario suministrar datos de validación de lotes de escala de producción en el expe-

diente de registro. Según la guía, estos casos se refieren a métodos de producción no estándares si los datos de escala piloto no pueden ser predictivos de la escala de producción o en algunas formas de liberación modificadas.

Métodos de producción no estándares incluyen métodos no estándares de esterilización, el proceso aséptico, algunos casos de liofilización, microencapsulación, algunos procesos de mezclado y recubrimiento. En el caso de métodos de esterilización no estándar o proceso aséptico se deben presentar datos de validación de tres lotes consecutivos de escala de producción. Para otros procesos no estándares puede ser suficiente presentar datos de uno o dos lotes de escala de producción, siempre que se acompañen de datos de escala piloto y de un informe que demuestre de manera consistente que los productos hayan sido siempre fabricados mediante procesos equivalentes.

El Anexo CPMP/QWP/2054/03 a la "Guía sobre validación de proceso para procesos no estándares", de julio de 2004, clarifica los procesos que se consideran no estándares:

- La fabricación de formas de dosificación farmacéuticas especializadas.
- La incorporación de algún tipo de tecnología nueva en un proceso convencional.
- Procesos especializados que incluyan tecnologías nuevas o un proceso establecido que se sabe que probablemente es complejo y por tanto que requiere de un cuidado particular.
- Métodos de esterilización no estándares.
- Método de fabricación que no ha sido aprobado previamente en la Unión Europea.

Algunos ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas especializadas son las siguientes:

- **Preparaciones para inhalación pulmonar.**
- **Suspensiones, emulsiones y otras formas líquidas dispersas.**
- **Preparaciones de liberación prolongada.**
- **Productos unidosis que contienen principios activos en un contenido bajo (≤ 2% de la composición).**
- **Otras formas de dosificación especializadas, por ejemplo preparaciones parenterales depot basadas en polímeros biodegradables: liposomas o preparaciones micelares.**

Los procesos convencionales con incorporación de nuevas tecnologías deben evaluarse caso por caso. La guía pone como ejemplo la compresión utilizando granulación húmeda (proceso convencional) combinada con una nueva tecnología de secado no usual.

La guía considera los procesos especializados o procesos establecidos que se sabe que son complejos como los siguientes:

- Procesos con etapas críticas tales como liofilización o microencapsulación.
- Procesos en los que las propiedades físico-químicas del principio activo o de un excipiente clave (por ejemplo lubricante, agente de recubrimiento) pueden dar lugar a dificultades en el proceso o en el escalado o problemas de estabilidad durante la fabricación a una escala mayor.

Los métodos de esterilización no estándares son los siguientes:

- **Esterilización terminal por calor húmedo utilizando condiciones que no son de farmacopea.**
- **Esterilización terminal mediante irradiación utilizando menos de 25 KGy.**
- **Procesos asépticos, a no ser que se puedan justificar.**
- **Métodos estándares de esterilización en una solicitud de liberación paramétrica.**

La Guía ICH M4 (3), de febrero de 2004, estableció un nuevo sistema de documentación para el Registro en Europa (Common Technical Documentation: CTD), el cual incluye el punto 3.2.P.2 de Desarrollo Farmacéutico. Aquí se encuentran los subapartados 3.2.P.2.2.1 Desarrollo de la formulación y 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de Fabricación. En este último apartado es donde consideramos que se debería incluir la validación galénica, en la que se evalúa la influencia de los puntos críticos sobre el proceso.

Por otra parte, en el CTD existe el punto 3.2.P.3.5 de Validación o evaluación del proceso. En este punto se debe incluir la validación de los lotes piloto o lotes industriales, en su caso.

5.- ANEXO 1. EJEMPLO DE VALIDACIÓN DE DESARROLLO FARMACÉUTICO. CARACTERIZACIÓN / OPTIMIZACIÓN DE UN PROCESO DE OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

PLAN DE OPTIMIZACIÓN PROCESOS/GESTIÓN DE RIESGO/DETERMINACIÓN ESPACIOS DE DISEÑO	N : XXX
TÍTULO: XXXXX 50 mg COMPRIMIDOS OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS EN PRUEBAS DE DESARROLLO	EDICIÓN: X FECHA: XX-X-XX
DEPARTAMENTO: DESARROLLO FARMACEUTICO	Página 1

EQUIPO:
XXXXXXXX
XXXXXXXX
XXXXXXXX

PLAZOS PREVISTOS:
INICIO: XX-XX-XX
FINAL: XX-XX-XX

PROTOCOLO		
ELABORADO	FECHA: XXXXX/XX	FECHA: XXXXX/XX
APROBADO	FECHA: XXXXX/XX	FECHA: XXXXX/XX

RESULTADOS		
RECOPILADOS	FECHA: XXXXX/XX	FECHA: XXXXX/XX
REVISADOS	FECHA: XXXXX/XX	FECHA: XXXXX/XX

INFORME		
ELABORADO	FECHA: XXXXX/XX	FECHA: XXXXX/XX
APROBADO	FECHA: XXXXX/XX	FECHA: XXXXX/XX

5.1.- OBJETIVO

Identificar qué parámetros son críticos o no en el método de elaboración desarrollado para la obtención de los comprimidos de XXXX 50 mg COMPRIMIDOS dentro de las especificaciones requeridas.
Los parámetros a estudiar se establecen en el análisis de puntos críticos.
El estudio de optimización se realiza en dos fases. En una primera se estudia el proceso de obtención de los núcleos tras una granulación húmeda y compresión. En la segunda se estudia el proceso de recubrimiento.
El estudio de optimización demuestra que la realización del proceso dentro de los límites de tolerancia señalados para los parámetros considerados (espacio de diseño) da como resultado un producto óptimo que cumple con las especificaciones preestablecidas.
La optimización del proceso de elaboración en las pruebas de desarrollo sirve como base para la validación de los lotes elaborados a escala piloto y cuando se realice un aumento de la escala de trabajo.

5.2.- ESTUDIO DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS

5.2.1.- Proceso de elaboración

XXXX 50 mg COMPRIMIDOS

COMPOSICIÓN

POSICIÓN	CÓDIGO	NOMBRE MATERIA PRIMA	mg / comprimido
1.0	XXXXX	XXXXXXXXX	50.00 mg
2.0	XXXXX	LACTOSA	98.50
3.0	XXXXX	CROSPOVIDONA	12.50
4.0	XXXXX	POLIVINILPIRROLIDONA	6.00
5.0	XXXXX	AGUA PURIFICADA	36.00/ 40.00
6.0	XXXXX	CROSPOVIDONA	10.00
7.0	XXXXX	CELULOSA MICROCRISTALINA	20.00
8.0	XXXXX	MAGNESIO ESTEARATO	1.0 / 3.00 / 6.00
		PESO POR COMPRIMIDOS	198 0 / 200.0 / 203.0

ELABORACIÓN:

OBTENCIÓN DE NÚCLEOS

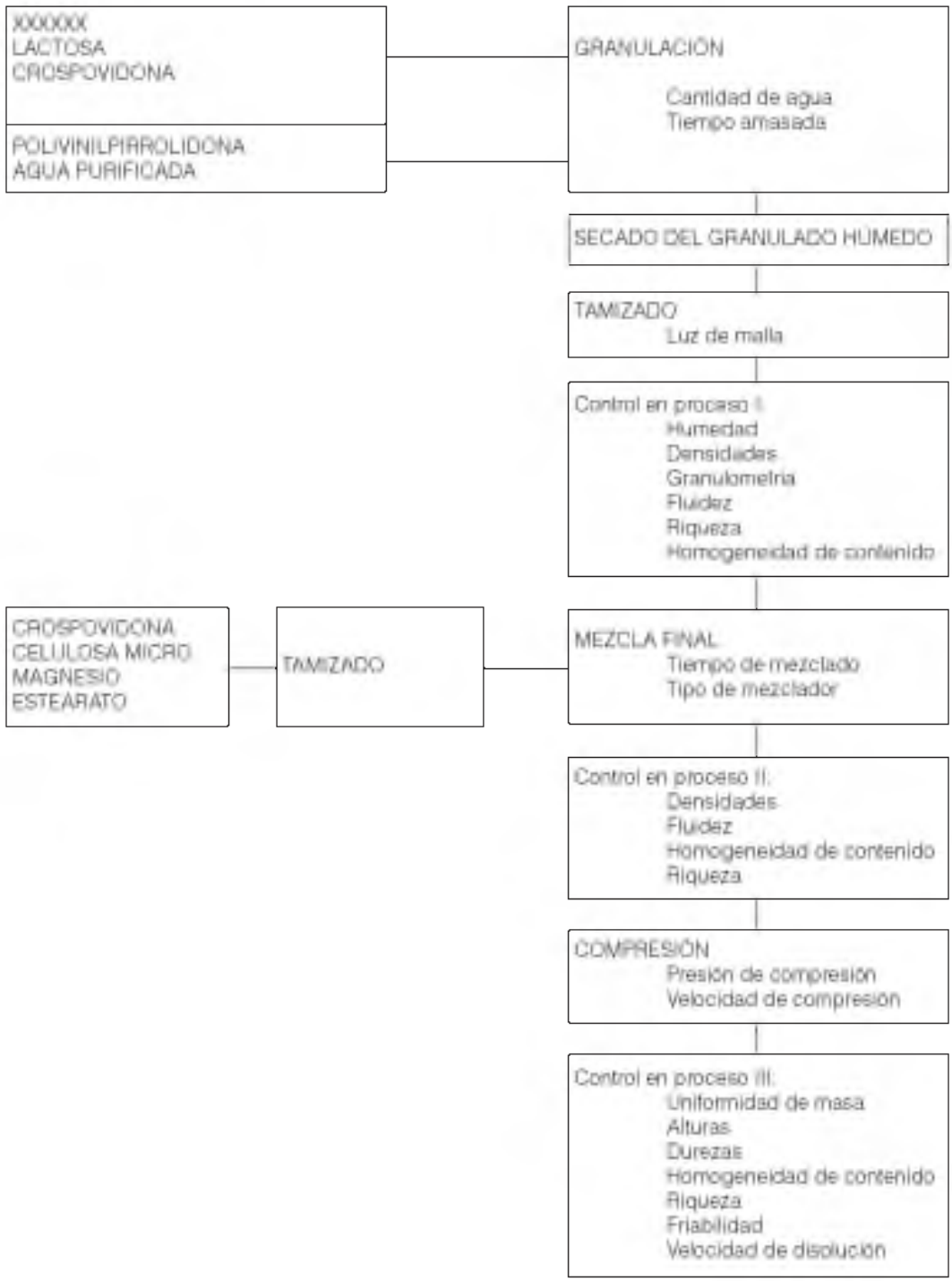
1 Tamizar por 1.0 mm con ayuda de la tamizadora oscilante Frewitt MG-333, XXXXX la Lactosa y la Crospovidona (posición 3.0)
2 Mezclar los tres componentes en equipo granulador Diosna P-25 durante 2 minutos. (Velocidad palas I, velocidad triturador I).
3 Preparar una solución con el Agua purificada y la Polivinilpirrolidona.
4 Granular 2 con la solución 3 en la granuladora Diosna P-25. (Velocidad palas I, velocidad triturador II).
5 Secar el granulado húmedo obtenido en 4, en el secador de lecho fluido tipo Aeromatic S-2, a una temperatura de producto entre 34 y 38 °C, hasta conseguir una humedad del aire de salida del 40%. (L.O.D-90 = 0.5 - 2%; K.F = 3.5 - 5.5%).
6 Tamizar el granulado seco con ayuda de la tamizadora oscilante Frewltt MG-333.
7 Control de peso: comprobar el rendimiento obtenido.
8 Control en proceso I.
9 Tamizar por 1.0 mm con ayuda de la tamizadora oscilante Frewitt-MG-333 el PVP-XL (posición 6.0), la Celulosa microcristalina y el Magnesio Estearato.
10 Mezclar el tamizado obtenido en 6 y el obtenido en 9.
11 Control de peso: comprobar el rendimiento obtenido.
12 Control en proceso II.
13 Comprimir usando la máquina Korsch PH100/6, provista de punzones de 9 mm de diámetro con ranura unilateral a un peso de:

198 0 ± 5% (fórmulas con 1 mg de Magnesio Estearato)
200 0 ± 5% (fórmulas con 3 mg de Magnesio Estearato)
203 0 ± 5% (fórmulas con 6 mg de Magnesio Estearato)

14 Control en proceso III.
15 Guardar los comprimidos en recipientes herméticos hasta su posterior manipulación.

5.2.2.- Diagrama de flujo del proceso

XXXX 50 mg COMPRIMIDOS (NÚCLEOS)



5.2.3.- Análisis de puntos críticos

ETAPA DEL PROCESO	CRÍTICO	FACTOR INFLUYENTE	INFLUYE SOBRE
GRANULACIÓN	SÍ	TIEMPO DE AMASADA CANTIDAD DE AGUA	GRANULOMETRÍA FLUIDEZ DENSIDADES HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO
SECADO	SÍ	TEMPERATURA DEL PRODUCTO	HUMEDAD RESIDUAL
TAMIZACIÓN DEL GRANULADO	SÍ	LUZ DE MALLA	GRANULOMETRÍA FLUIDEZ DENSIDADES
MEZCLADO FINAL	SÍ	TIEMPO DE MEZCLADO TIPO DE MEZCLADOR CANTIDAD DE MAGNESIO ESTEARATO RECUPERACION DE COMPRIMIDOS	FLUIDEZ DENSIDADES HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO
COMPRESIÓN	SÍ	VELOCIDAD DE COMPRESIÓN FUERZA DE COMPRESIÓN	UNIFORMIDAD DE PESOS HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO DUREZA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

5.2.4.- Plan experimental

Se basa en el estudio de la influencia sobre las características del producto de los factores considerados como críticos. En la tabla siguiente se indica el factor a estudiar y su variación.

Aunque el factor temperatura del producto durante el secado se considera crítico no se estudia su influencia para no aumentar el número de experimentos y se fija a 34-38 °C.

En la página 343 se muestra el esquema de optimización/validación con los experimentos a realizar.

El tamaño de lote de partida en la amasadora Diosna es de 10 kg. El granulado se divide en partes para la realización de los diferentes experimentos.

El experimento 1 se tamiza por 1.0 mm. Si no es posible se tamiza por 1.2 mm.

La cantidad mínima de comprimidos a obtener por experimento es:

Experimento:	Nº comprimidos
1, 2 ,3 ,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14	2.000
11, 12, 13, 15, 16, 17	1.000

Se considera que en los experimentos con un tiempo de amasada de 12 minutos que se comprimen a tres presiones es suficiente obtener 1.000 comprimidos para poder mantener el lote a 10 kg.

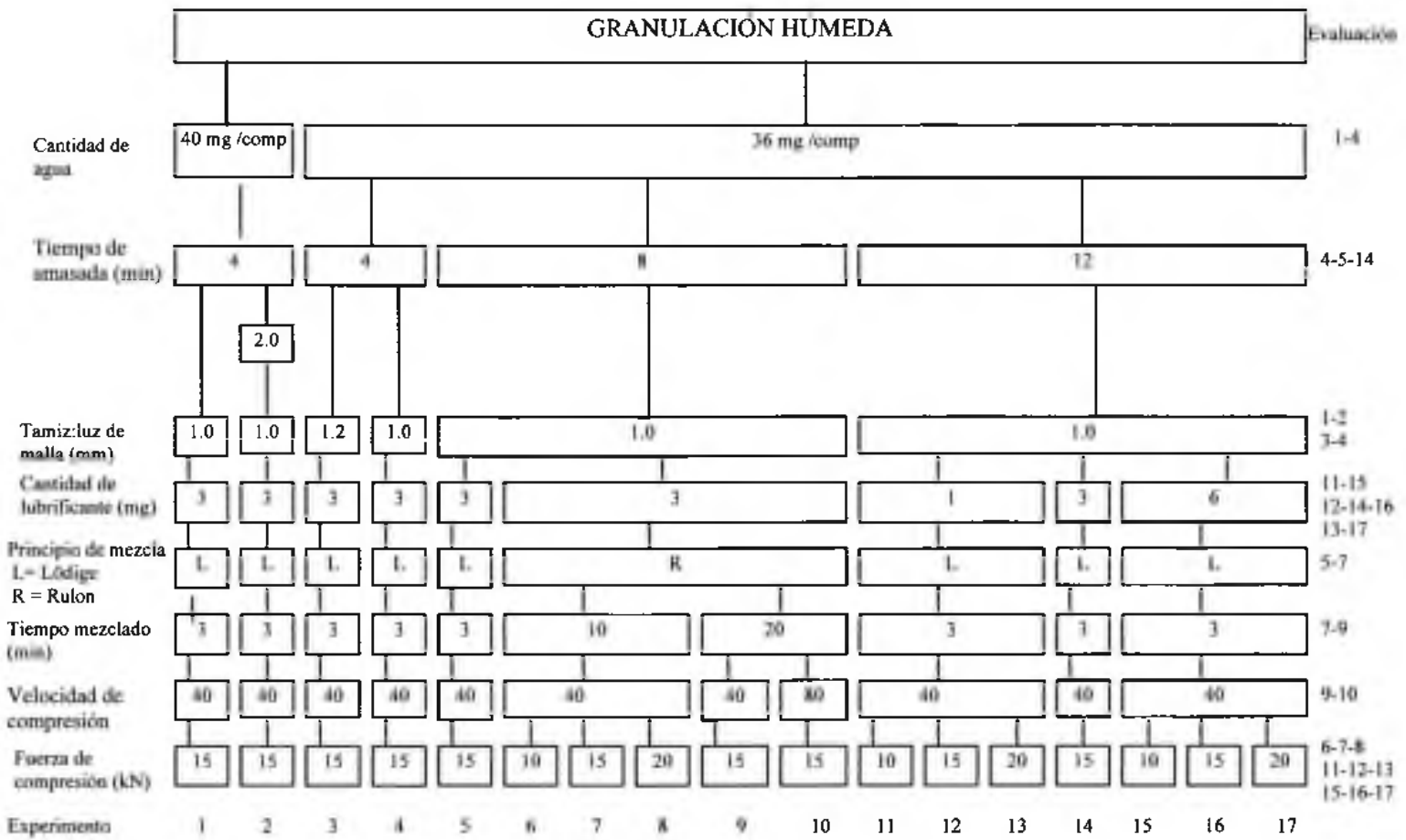
Los lotes de 10 kg sirven para los experimentos siguientes:

Lote 1: experimentos 1 y 2
Lote 2: experimentos 3 y 4
Lote 3: experimentos 5, 9 y 10
Lote 4: experimentos 6, 7 y 8
Lote 5: experimentos 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17

El esquema del programa de optimización indica cómo se realizan los experimentos y los factores que se evalúan en cada uno. Los experimentos se realizan según el método de elaboración, sólo variando los factores indicados.

ETAPA PROCESO	FACTOR	VARIACIÓN
GRANULACIÓN	CANTIDAD DE AGUA EN LA GRANULACIÓN	36 mg / comp 40 mg / comp
	TIEMPO DE AMASADA	4 min 8 min 12 min
TAMIZACIÓN DEL GRANULADO	LUZ DE MALLA	2.00 / 1.00 mm 1.00 mm 1.20 mm
MEZCLA FINAL	CANTIDAD DE MAGNESIO ESTEARATO	1 mg / comp 3 mg / comp 6 mg / comp
	TIPO DE MEZCLADOR	LÖDIGE RULON
	TIEMPO DE MEZCLADO	3 min (LÖDIGE) 10 y 20 min (RULON)
COMPRESIÓN	FUERZA DE COMPRESION	10 kN 15 kN 20 kN
	VELOCIDAD DE COMPRESION	40 r/min 80 r/min

ESQUEMA DE VALIDACIÓN: PROCESO DE ELABORACIÓN DE XXXX 50 mg COMPRIMIDOS



5.2.5.- Plan de muestreo

La toma de muestras se realizará en los puntos indicados como control en proceso en el diagrama de flujo.

Los controles se realizarán según indicamos en la tabla siguiente:

CONTROL EN PROCESO	PARÁMETRO	SOP
GRANULADO CP-I	HUMEDAD LOD-90 KF GRANULOMETRIA FLUIDEZ TOLVAS DENSIDADES (probeta 250 ml) CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO	XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX
MEZCLA FINAL CP-II	FLUIDEZ TOLVAS DENSIDADES HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO	XXXX XXXX XXXX
COMPRESIÓN CP-III	UNIFORMIDAD DE PESOS FRIABILIDAD DUREZA ALTURAS HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX

La homogeneidad de contenido en el granulado sólo se determina en el caso de que la mezcla final no sea homogénea, por lo que se debe realizar la toma de muestra.

La homogeneidad de contenido de los comprimidos sólo se controla en los experimentos: 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14 y 16.

Se realizarán todas las pruebas para la liberación del producto acabado (incluyendo impurezas) de los experimentos 5 y 7.

5.2.6.- Criterios de aceptación

CONTROL EN PROCESO	PARÁMETRO	TAMAÑO MUESTRA	ESPECIFICACIÓN	OBSERVACIONES
GRANULADO	HUMEDAD: LOD-90	3 g	0.5 - 2.0%	
	HUMEDAD: KF	1 g	3.5-5.5%	
	GRANULOMETRÍA	100 g		Parámetro tecnológico
	FLUIDEZ TOLVAS	100 g	< 18 mm	Parámetro tecnológico
	DENSIDADES d0 d10 d500 Índice de compresibilidad.	100 g		Parámetros tecnológicos
MEZCLA FINAL	FLUIDEZ TOLVAS	100 g	< 18 mm	Parámetro tecnológico
	DENSIDADES d0 d10 d500 Índice de compresibilidad:	100 g		Parámetros tecnológicos
	HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO	10 g x 3	$\bar{x}$: 95- 105 % c.v < 2 5 %	
COMPRESIÓN	VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	n = 6	a 30 min > 75 %	
	HOMOGENEIDAD DE CONTENIDO	n =10	$\bar{x}$. 95- 105 % c.v. < 2.5 %	
	UNIFORMIDAD DE PESOS	n = 50	n= 50 $\bar{x}$ =198 0 mg ± 5 % $\bar{x}$ =200 0 mg ± 5 % $\bar{x}$ =203 0 mg ± 5 %	Fórmulas con 1 mg de Magnesio Estearato Fórmulas con 3 mg de Magnesio Estearato Fórmulas con 6 mg de Magnesio Estearato
	DUREZAS	n = 10	50 - 80 N	
	FRIABILIDAD	n = 20 comp	< 1 %	
	ALTURAS	n = 10	3,2 - 3.5 mm	

NOTA: los parámetros tecnológicos se consideran como informativos, no se encuentran dentro de las especificaciones

5.2.7.- Tablas de resultados y conclusiones

Los datos se anotan en las hojas de ruta correspondientes y se recopilan en las **tablas de resultados**.

La evaluación se realizará comparando los resultados de los experimentos de la siguiente forma:

EXPERIMENTO	EVALÚAN LA INFLUENCIA DE
1 y 4	Cantidad de agua de amasada
4, 5 y 14	Tiempo de amasada
1 y 2 3 y 4	Luz de malla
11 y 15 12, 14 y 16 13 y 17	Cantidad de lubrificante
5 y 7	Tipo de mezclador
7 y 9	Tiempo de mezclado
9 y 10	Velocidad de compresión
6, 7 y 8 11, 12 y 13 15, 16 y 17	Fuerza de compresión

Del estado de las tablas, podemos deducir las **conclusiones** del modo de elaboración.

Si en esta comparación de resultados no se observan diferencias significativas y el producto resultante cumple con las especificaciones, se considerará que el procedimiento de elaboración está optimizado dentro del intervalo de variables estudiadas.

5.3.- ESTUDIO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

5.3.1.- Proceso de elaboración

XXXX 50 mg COMPRIMIDOS

COMPOSICIÓN

POSICIÓN	CÓDIGO	NOMBRE MATERIA PRIMA	mg /comprimido
1.0 2.0 3.0 4.0 5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10.0	XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX	NÚCLEOS ETILCELULOSA N-50 HIDROXIPROPILCELULOSA (KLUCEL LF) ETANOL ABSOLUTO HIDROXIPROPIL METILCELULOSA FTA- LATO TRIACETINA TALCO DIÓXIDO DE TITANIO ETANOL ABSOLUTO AGUA PURIFICADA	198.00 mg 0.95 0.20 29.00 16.61 1.66 1.66 0.83 160.00 39.80
		PESO POR COMPRIMIDOS	Teórico: 219.91

ELABORACIÓN:

RECUBRIMIENTO DE LOS NÚCLEOS

1 Dispersar la Etilcelulosa en Etanol absoluto (Posición 4.0) utilizando un recipiente y agitador adecuados. Agitar hasta obtener una solución clara.
2 Añadir a la solución anterior la Hidroxipropilcelulosa y seguir agitando hasta obtener una solución clara.
3 Introducir 5.0 kg de núcleos (unos 25.000 comprimidos) en el bombo de la unidad de recubrimiento. La solución de recubrimiento se aplica con la ayuda de una bomba peristáltica. Las variables del proceso son las siguientes:

Velocidad del bombo: 12 rpm
Temperatura aire entrada: 45 - 50 °C
Temperatura aire salida : 35 - 40 °C
Presión atomización: 3 kg/cm^2
Presión de pulverización: 1 - 4 g/min (se ajusta para mantener la temperatura del aire de salida)

4 Control en proceso I
5 Recubrir hasta obtener el peso final de comprimido requerido.
6 Después de completar el recubrimiento seguir secando los comprimidos manteniendo la temperatura del aire de salida entre 40 y 45 °C durante un periodo de 30 minutos.
7 Control de peso: comprobar el rendimiento obtenido.
8 Control en proceso II.
9 Dispersar el Agua Purificada (posición 10) en el Etanol absoluto (posición 9) utilizando un recipiente y agitador adecuados. Agitar hasta obtener una solución clara.
10 Añadir la Triacetina a la solución hidroalcohólica anterior. Seguir agitando hasta obtener una solución clara.
11 Añadir a la solución anterior la Hidroxipropil metilcelulosa ftalato y seguir agitando hasta obtener una solución clara.
12 Añadir a la solución anterior el Talco y el Dióxido de Titanio, y utilizando un homogeneizador agitar durante 30 minutos.
13 Introducir los comprimidos con cubierta selladora en el bombo de la unidad de recubrimiento. La solución de recubrimiento se aplica con la ayuda de una bomba peristáltica. Las variables del proceso son las siguientes:

Velocidad del bombo: 12 rpm
Temperatura aire entrada: 40 - 45 °C / 45 - 50 °C / 50 - 55 °C
Temperatura aire salida: 30 - 35 °C / 35 - 40 °C / 40 - 45 °C
Presión atomización: 3 kg/cm^2
Presión de pulverización: 4 - 8 g/min (se ajusta para mantener la temperatura del aire de salida)

14 Control en proceso III.
15 Recubrir hasta obtener los pesos finales (media de n =10) de comprimido requeridos:

209.3 - 222.3 mg (target: 215.8 mg, 9% de Incremento de peso sobre los núcleos)
213.3 - 226.5 mg (target: 219.9 mg, 11% de incremento de peso sobre los núcleos)
217.0 - 230.4 mg (target 223.7 mg, 13% de incremento de peso sobre los núcleos)

16 Después de completar el recubrimiento seguir secando los comprimidos manteniendo la temperatura del aire de salida entre 40 y 45 °C durante un periodo de 30 minutos.
17 Control de peso: comprobar el rendimiento obtenido.
18 Control en proceso IV.
19 Guardar los comprimidos recubiertos en recipientes herméticos hasta su posterior manipulación.

5.3.2.- Diagrama de flujo del proceso

XXXX 50 mg RECUBRIMIENTO

5.3.3.- Análisis de puntos críticos

ETAPA DEL PROCESO	CRÍTICO	FACTOR INFLUYENTE	INFLUYE SOBRE
RECUBRIMIENTO CAPA SELLADORA	SÍ	VELOCIDAD BOMBO TEMPERATURA AIRE ENTRADA TEMPERATURA AIRE SALIDA PRESION ATOMIZACIÓN PRESION PULVERIZACIÓN	ASPECTO VELOCIDAD DISOLUCIÓN
SECADO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	SÍ	TEMPERATURA DEL PRODUCTO TIEMPO	ASPECTO HUMEDAD RESIDUAL
RECUBRIMIENTO CAPA ENTÉRICA	SÍ	VELOCIDAD BOMBO TEMPERATURA AIRE ENTRADA TEMPERATURA AIRE SALIDA PRESIÓN ATOMIZACIÓN PRESIÓN PULVERIZACIÓN	ASPECTO VELOCIDAD DISOLUCIÓN
SECADO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	SÍ	TEMPERATURA DEL PRODUCTO TIEMPO	ASPECTO HUMEDAD RESIDUAL

5.3.4.- Plan experimental

Se basa en el estudio de la influencia sobre las características del producto de los factores considerados como críticos. En la tabla siguiente se indica el factor a estudiar y su variación.

ETAPA PROCESO	FACTOR	VARIACIÓN
RECUBRIMIENTO ENTÉRICO	TEMPERATURA AIRE ENTRADA	40 - 45 C 45 - 50 C 50 - 55 C
	TEMPERATURA AIRE SALIDA	30 - 35 C 35 - 40 C 40 - 45 C
	CANTIDAD DE RECUBRIMIENTO	9% (sobre peso núcleos) 10% (sobre peso núcleos) 11% (sobre peso núcleos)

Aunque el proceso de recubrimiento de la capa selladora se considera crítico no se estudia su influencia de los diferentes factores que intervienen para no aumentar el número de experimentos. El proceso de sellado ha quedado fijado con las siguientes condiciones:

Velocidad del bombo: 12 rpm
Temperatura aire entrada: 45 - 50 °C
Temperatura aire salida: 35 - 40 °C
Presión atomización: 3 kg/cm²
Presión de pulverización: 1 - 4 g/min (se ajusta para mantener la temperatura del aire de salida)

Aunque el factor temperatura y duración del proceso de secado de los comprimidos tras el recubrimiento (cubierta de sellado y cubierta entérica) se consideran críticos no se estudia su influencia para no aumentar el número de experimentos y se fija a 40-45 °C durante 30 minutos.

Aunque los factores velocidad de bombo, presión de atomización y presión de pulverización se consideran críticos durante la fase de recubrimiento de la capa entérica no se estudia su influencia para no aumentar el número de experimentos y se fijan de la siguiente manera:

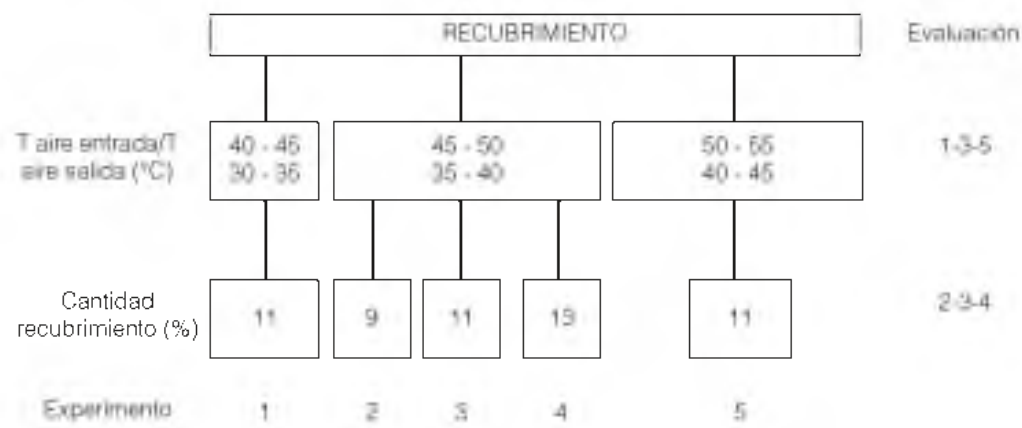
Velocidad del bombo: 12 rpm
Presión atomización: 3 kg/cm²
Presión de pulverización: 4 - 8 g/min (se ajusta para mantener la temperatura del aire de salida)

En esta página se muestra el esquema de optimización / validación con los experimentos a realizar.

El tamaño de lote para cada prueba de recubrimiento es de unos 25.000 comprimidos.

Los experimentos en los que se varía la cantidad de recubrimiento se realizan con las condiciones intermedias de temperatura de aire de entrada/salida, es decir 45 - 50 °C para el aire de entrada y 35 - 40 °C para el aire de salida.

ESQUEMA DE VALIDACIÓN: PROCESO DE ELABORACIÓN DE XXXX 50 mg COMPRIMIDOS



5.3.5.- Plan de muestreo

La toma de muestras se realizará en los puntos indicados como control en proceso en el diagrama de flujo.

Los controles se realizarán según indicamos en la tabla siguiente:

CONTROL EN PROCESO	**PARÁMETRO**	**SOP**
RECUBRIMIENTO CAPA SELLADORA CP-I	INCREMENTO PESO	XXXX
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CAPA SELLADORA CP-II	ASPECTO CONTROL DE PESO VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	XXXX XXXX XXXX
RECUBRIMIENTO CAPA ENTÉRICA CP-III	INCREMENTO PESO	XXXX
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CAPA ENTÉRICA CP-IV	ASPECTO CONTENIDO EN AGUA UNIFORMIDAD MASA RIQUEZA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	XXXX XXXX XXXX XXXX XXXX

5.3.6.- Criterios de aceptación

CONTROL EN PROCESO	PARÁMETRO	TAMAÑO MUESTRA	ESPECIFICACIÓN	OBSERVACIONES
RECUBRIMIENTO CAPA SELLADORA	INCREMENTO PESO	20 COMPS./15 MINUTOS		PARÁMETRO TECNOLÓGICO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CAPA SELLADORA	ASPECTO CONTROL PESO VELOCIDAD DISOLUCIÓN	10 COMPS. 20 COMPS. 6 COMPS.	CORRECTO 193.2-205.1 mg 10 % 2 HORAS HCl 0.1 N	
RECUBRIMIENTO CAPA ENTÉRICA	INCREMENTO PESO	20 COMPS./15 MINUTOS		PARÁMETRO TECNOLÓGICO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CAPA ENTÉRICA	ASPECTO CONTROL PESO CONTENIDO AGUA UNFORMIDAD MASA RIQUEZA VELOCIDAD DISOLUCIÓN	10 COMPS. 20 COMPS. ≤ 3.0% SEGÚN FARMACOPEA 10 COMPS. 6 COMPS.	CORRECTO 209.3-222.3 mg (9%) 213.3-226.5 mg (11 %) 217.0-230.4 mg (13 %) ≤ 3.0 SEGÚN FARMACOPEA 95.0-105.0% 1 H: 25 % 4 H: 40 - 60 % 8 H: 80 %	

NOTA: los parámetros tecnológicos se consideran como informativos, no se encuentran dentro de las especificaciones

5.3.7.- Tablas de resultados y conclusiones

Los datos se anotan en las guías de fabricación (***batch records***) correspondientes y se recopilan en los modelos de las **tablas de resultados**.

La evaluación se realizará comparando los resultados de los experimentos de la siguiente forma

EXPERIMENTO	EVALÚAN LA INFLUENCIA DE
1, 3 y 5	Temperatura aire de entrada/ Temperatura aire de salida
2, 3 y 4	Cantidad de recubrimiento

Del estudio de las tablas, podemos deducir las conclusiones del proceso de elaboración.

Si en esta comparación de resultados no se observan diferencias significativas y el producto resultante cumple con las especificaciones, se considerará que el procedimiento de elaboración está optimizado dentro del intervalo de variables estudiadas.

5.4.- ANEXO: MODIFICACIONES DEL PLAN DE OPTIMIZACIÓN

Nº	MODIFICACIÓN	MOTIVO	FECHA	FIRMA

6.- ANEXO 2. EJEMPLO DE VALIDACIÓN DE DESARROLLO FARMACÉUTICO. VERIFICACIÓN DE UN PROCESO DE OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Resumen

La verificación del proceso de elaboración de XXXXX 10 mg COMPS se ha realizado con tres lotes de escala piloto. El tamaño de lote es de 100.000 comprimidos.

La verificación demuestra que el proceso produce de forma consistente XXXXX 10 mg COMPRIMIDOS, cumpliendo las especificaciones predeterminadas y los atributos de calidad.

Todos los parámetros y características se encuentran dentro de los límites operativos estándares.

Nombre	Firma	Fecha
Preparado por:		
XXXX, Desarrollo Galénico	_____	_____
Revisado por:		
XXXX, QA_____	_____	
XXXX, Desarrollo Analítico	_____	_____
Aprobado por:		
XXXX, Desarrollo Farmacéutico	_____	_____
XXXX, Desarrollo Analítico	_____	_____
XXXX, Gestión de Calidad	_____	_____
XXXX, Dirección Técnica	_____	_____

6.1.- GENERALIDADES

El protocolo de verificación se basa en los siguientes documentos:

- Guía de fabricación patrón (*master batch record*), fechada el XX/XX/XX
- especificaciones, fechadas el XX/XX/XX
- Métodos analíticos, fechados el XX/XX/XX
- Controles en proceso (sección 3.3)

La verificación se llevará a cabo durante la campaña de fabricación de los lotes piloto en el cuarto trimestre de XXXX. Se utilizarán los siguientes equipos:

- Granulador Diosna
- Secador Aeromatic
- Mezclador
- Máquina de comprimir Korsch PH-106
- Unidad de recubrimiento Glatt

Se producirán tres lotes piloto. El tiempo de mezclado se fijará en el primer lote. La producción se llevará a cabo según cGMP.

6.2.- ORGANIZACIÓN

6.2.1.- Grupo de validación

- XXXX (Desarrollo Galénico)
- XXXX (Garantía de Calidad)
- XXXX (Desarrollo Analítico)
- XXXX, (Desarrollo Farmacéutico)
- XXXX (Garantía de Calidad)
- XXXX (Gestión de Calidad)
- XXXX (Dirección Técnica)

6.2.2.- Responsabilidades

Actividad	Responsabilidad	Notas en cooperación con Desarrollo Analítico
Protocolo de validación	Desarrollo Galénico	
Fabricación de los lotes de validación	Desarrollo Galénico	
Controles en proceso	Desarrollo Galénico/Analítico	
Muestreo	Desarrollo Analítico	
Ensayos analíticos adicionales	Desarrollo Analítico	
Liberación	Gestión Calidad	
Direc. Técnica		
Evaluación de resultados		
Informe de Validación	Grupo de validación*	

* En el caso de validar lotes de producción en el equipo de validación se Introduce un responsable de promoción

6.3.- DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

6.3.1.- Composición del producto

Art.No.	Materias primas	Cantidad / Comp	Cantidad / Lote
	Núcleo		
XXXXX	XXXX	10.000 mg	7.000 kg
XXXXX	Methocel E 50 LV	110.000 mg	77.000 kg
XXXXX	Lactosa monohidrato	21.450 mg	15.015 kg
XXXXX	Avicel PH 101	48.000 mg	33.600 kg
XXXXX	Povidona K-25	7.350 mg	5.145 kg
XXXXX	Galato de propilo	0.067 mg	0.047 kg
XXXXX	Etanol 96% (no incluido en el producto final)	36.700 mg	25.690 kg
XXXXX	Agua. purificada (no incluida en el producto final)	3.670 mg	2.569 kg
XXXXX	Emcocel 90 M	8.000 mg	5.600 kg
XXXXX	Aerosil 200	1.300 mg	0.910 kg
XXXXX	Magnesio estearato	0.833 mg	0.583 kg
	Total núcleo	**207.000 mg**	**144.900 kg**
	Recubrimiento		
a00053**6000**	Eudragit L100	10.000 mg	7.000 kg
8000099000	Agua purificada (no incluida en el producto final)	89.300 mg	62.510 kg
8000170000	Dióxido de Titanio	0.710 mg	0.497 kg
8000602000	Óxido férrico rojo	0.123 mg	0.086 kg
8000603000	Óxido férrico amarillo	0.067 mg	0.047 kg
8000681000	Talco	1.510 mg	1.057 kg
8000549000	Propilenglicol	1.740 mg	1.218 kg
	Total suspensión de recubrimiento	**103.450 mg**	**72.415 kg**

Todos los componentes utilizados en el proceso de fabricación han sido analizados y liberados por Control de Calidad.

6.3.2.- Diagrama del proceso de fabricación

Mezcla final y compresión

Operación	Materia prima	Parámetro	IPC	Equipo
	XXXXX Lactosa monohidrato Methocel E 50 LV Avicel PH 101 PVP-25 K Galato de propilo (todo tamizado)			
Premezcla I (Etapa 3)		• tiempo mezclado • velocidad	• pérdida por desecación	Diosna
	Agua purificada Etanol			
Granulación (Etapa 4)		• tiempo mezclado • velocidad		Diosna
	Methocel E 50 LV (tamizado) (Etapa 5)		• pérdida por desecación	
Premezcla II (Etapa 6)		• pérdida por desecación		Diosna
Secado (Etapa 7)		• temperatura • caudal de aire	• pérdida por desecación	Aeromatic
	Granulado seco			
Tamizado (Etapa 8)				Frewitt
	Emcocel 90 M (tamizado) (Etapa 9)			
Premezcla III (Etapa 10)		• tiempo mezclado • velocidad	• uniformidad de mezclado**	Mezclador con contenedor (BIN)
	Aerosil 200 (tamizado) Mg-estearato (tamizado) (Etapa 11)			

[.../...]

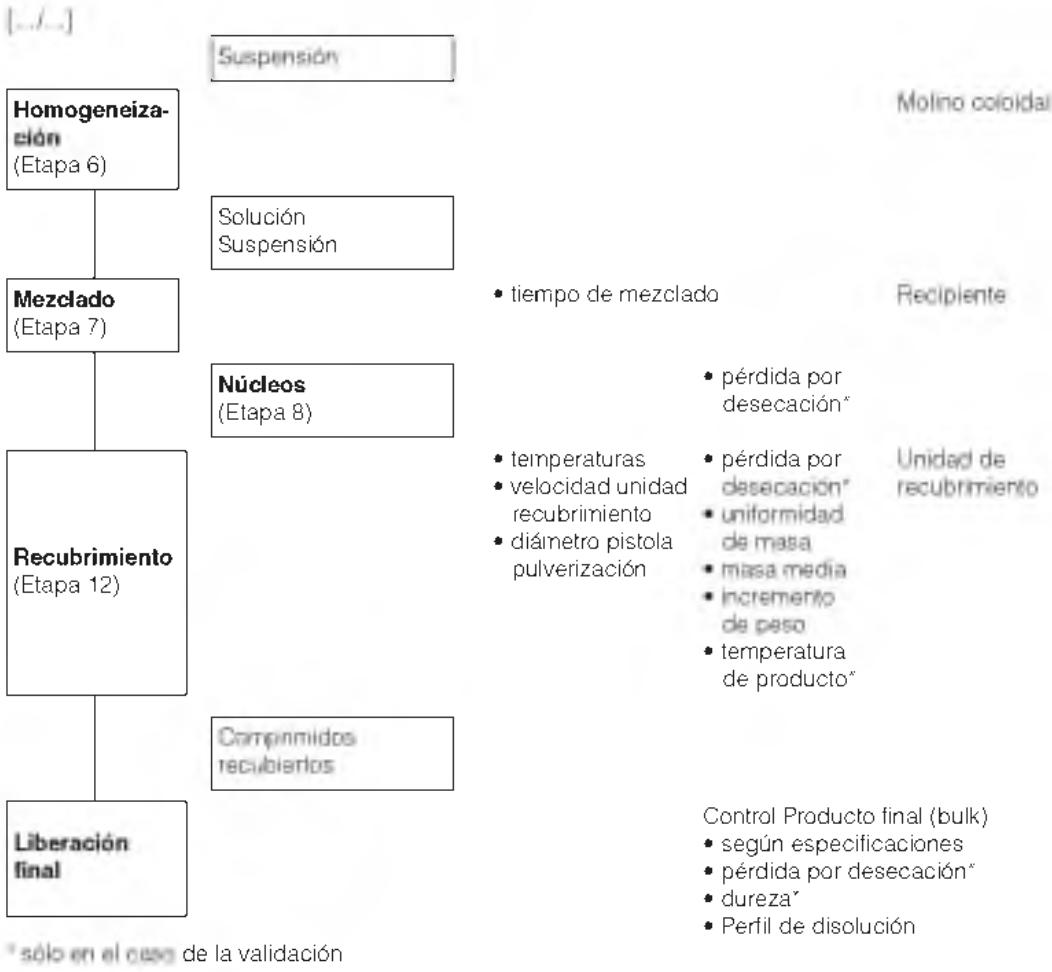
Mezclado final (Etapa 12)	• tiempo mezclado • velocidad	• volumen aparente • granulometría* • fluidez* • pérdida por desecación* • uniformidad de mezclado***	Mezclador con contenedor (BIN)
Compresión	• dureza • velocidad	Durante compresión* • aspecto • masa media • uniformidad de masa • dureza • friabilidad • uniformidad de contenido* • disolución* • disolvente residual	Korsch PH-106

* Durante la compresión se ha tomado una muestra cada 60 minutos (ver plan de muestreo)
* Sólo en el caso de la validación
** Para la uniformidad de mezclado se analiza después de 4, 5 y 6 minutos (antes de la adición de lubricante) y después de 1 y 2 minutos (después de la adición de lubricante) en el caso del primer lote de validación. Para los 2 lotes de validación restantes los tiempos fijados a los que se ha analizado la mezcla han sido 6 y 2 minutos.

Recubrimiento

Operación	Materia prima	Parámetro	IPC	Equipo
	Agua purificada (caliente) Eudragit L-100 Agua purificada			
Mezclado (Solución) (Etapa 3)				Recipiente
	Agua purificada Propilenglicol Dióxido de Titanio Óxido férrico rojo Óxido férrico amarillo Talco			
Mezclado (Suspensión) (Etapa 5)				Recipiente

[.../...]



6.3.3.- Controles en proceso

• Fluidez:	XXXX fechado XX/XX/XX	Ph.Eur.
• Volumen a granel/asentado:	XXXX fechado XX/XX/XX	Ph.Eur.
• Pérdida por desecación		
• Balanza	XXXX fechado XX/XX/XX	
• Estufa		Ph.Eur.
• Dureza:	XXXX fechado XX/XX/XX	Ph.Eur.
• Uniformidad de masa:	XXXX fechado XX/XX/XX	Ph.Eur.
• Masa media:	XXXX fechado XX/XX/XX	Ph.Eur.
• Friabilidad:	XXXX fechado XX/XX/XX	Ph.Eur.
• Peso:	XXXX fechado XX/XX/XX	
• Granulometría	XXXX fechado XX/XX/XX	

- Aspecto de los núcleos y comprimidos recubiertos
- Incremento de peso en los comprimidos recubiertos

- Olor de los comprimidos recubiertos
- Perfil de disolución, contenido y uniformidad de contenido se han realizado según los métodos analíticos especificados.

6.4.- PARÁMETROS CRÍTICOS

• Cantidad de líquido de granulación

Cantidad de líquido de granulación según los lotes de prueba con tamaño de lote de 25.000 comprimidos (informe de laboratorio XX/XX/XX).

• Condiciones de mezclado (tiempo/velocidad)

Los tiempos y velocidades de mezclado para la mezcla final antes y después de la adición de lubricante se consideran críticos para la homogeneidad de la mezcla de polvo. Por esta razón se utilizarán diferentes tiempos (4, 5 y 6 minutos antes de la adición de lubricante y 1 y 2 minutos después de la adición de lubricante) en el primer lote de validación y se controla la uniformidad de contenido. En los otros dos lotes de validación se emplearán como tiempos de mezclado 6 y 2 minutos.

	Mezcla de polvo
Premezcla (Etapa 10)	6 min / 16 rpm (antes de la adición de lubricante)
Mezclado final (Etapa 12)	2 min / 16 rpm (después adición de lubricante)

• Compresión (dureza de comprimidos)

La resistencia a la rotura no es crítica respecto a las características de disolución ni al proceso de compresión, pero sí es crítica para el subsecuente proceso de recubrimiento. Los comprimidos necesitan conseguir una cierta dureza para resistir el rozamiento mecánico durante el proceso de recubrimiento.

Los valores de presión de compresión correctos se fijarán en el primer lote de validación.

Valor de presión fijado: 20 kN

La velocidad se fija a 10.000 comps./h

Velocidad	10.000 comps./h
Dureza	45 - 70 N 50 - 70 N (límite deseado)

Con el fin de demostrar la robustez del proceso se tomarán muestras durante todo el proceso de compresión de acuerdo con el plan de muestreo, en las cuales se determinarán propiedades físicas, uniformidad de contenido y perfil de disolución.

• Recubrimiento

El recubrimiento de los comprimidos constituye una película que ejerce una influencia sobre la cesión del principio activo desde los comprimidos. Con el fin de demostrar este hecho se determinará el perfil de disolución. Se comprobarán adicionalmente dureza y pérdida por desecación.

Todas las muestras tomadas se detallan en el plan de muestreo.

6.5.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

6.5.1.- Granulado

Pérdida por desecación: 2.0 - 4.0 %

6.5.2.- Mezcla final

Descripción	**Ensayo**	
Homogeneidad de la mezcla de polvo	Contenido*:	92.5 - 107 % XXXX
Ensayo físico	Volumen a granel*:	155 - 215 ml/100 g
	Volumen asentado*:	115 - 175 ml/100 g
	Fluidez*:	< 40 s/100 g
	Pérdida por desecación *:	2 - 4%
	Granulometría*:	
	Peso 100 g	
	Tiempo 10 min	> 500 m 0 - 15%
		500 - 150 m 5 - 30%
		100 - 75 m 20 - 45%
		<75 m 30 - 55%

* sólo en el caso de la validación

6.5.3.- Ensayos durante la compresión

Aspecto	Redondo, 9 mm, biconvexo, sin recubrir, comprimidos blancos
Masa media (n=10)	207 mg ± 5%

Uniformidad de masa (n=20)	Según Ph.Eur. IV
Dureza (n=10)	45 - 70 N
Friabilidad (n=20/ 100 rotaciones)	< 1 %
Uniformidad contenido (n=10)	C.V. ≤ 5 %, según Ph. Eur. IV
Perfil de disolución	cada hora hasta 24 horas* (especs. hasta 20 horas)

* sólo en el caso de la validación

6.5.4.- Ensayos después de la compresión

Según las especificaciones fechadas el XX/XX/X

6.5.5.- Recubrimiento

Ensayos durante el recubrimiento

Temperatura*
Incremento de peso

Ensayos después del recubrimiento

Pérdida por desecación*
Dureza*
Masa media *
Uniformidad de masa *
Perfil de disolución
*Sólo en el caso de la validación

6.5.6.- Control del producto final (bulk)

Según especificaciones fechadas el XX/XX/X

6.6.- RESULTADOS

Los resultados para los lotes XX, XX y XX se señalan a continuación.

6.6.1.- Premezcla I

Pérdida por desecación

En la tabla siguiente se muestran los resultados de la pérdida por desecación de la mezcla antes de granulación (etapa 3) utilizando dos métodos dife-

rentes (balanza y estufa). Los resultados muestran diferencias dependiendo del método utilizado.

Pérdida por desecación			
	XX	XX	XX
Estufa (%)	2.89	2.36	2.25
Balanza (%)	2.17	2.32	2.12

6.6.2.- Secado

Pérdida por desecación

En la tabla siguiente se muestran los resultados de la pérdida por desecación del granulado después del secado (etapa 7)

Pérdida por desecación	Lotes		
	XX	XX	XX
Estufa (%)	3.33	2.80	2.31
Balanza (%)	3.25	2.75	2.43

6.6.3.- Premezcla II

Uniformidad de mezcla

El mezclado es un factor crítico para conseguir una mezcla homogénea, muy importante para obtener comprimidos con una correcta distribución del principio activo. Se han investigado diferentes tiempos antes de la adición de Aerosil 200 y Estearato magnésico (Etapa 10) usando en todos los casos 16 rpm. Las muestras para determinar la uniformidad de mezclado se han tomado para el primer lote después de 4, 5 y 6 minutos. Para el resto de lotes se ha tomado después de 6 minutos.

Se pueden ver los resultados en la tabla siguiente. Para este ensayo no se ha fijado ningún criterio de aceptación, pero si aceptáramos el mismo criterio que para la mezcla final, todos los resultados cumplen con este objetivo, excepto en el caso de los lotes XX y XX, para los que existe un valor para cada uno de ellos por debajo de este límite.

Muestra	LOTES				
	XX			XX	XX
	4 minutos	5 minutos	6 minutos	6 minutos	6 minutos
B-1	97.5				
B-2	97.9				
B-3	97.1				
B-4	95.0				
B-5	98.6				
B-6	94.6				
B-7	96.8				
B-8	96.4				
B-9	90.0				
B-10	95.2				
B-11		95.2			
B-12		95.0			
B-13		95.0			
B-14		93.4			
B-15		93.6			
B-16		94.2			
B-17		94.2			
B-18		95.0			
B-19		96.0			
B-20		89.0			
B-21			95.3	93.6	97.8
B-22			99.1	96.1	94.1
B-23			96.6	95.7	92.2
B-24			87.9	94.1	96.9
B-25			95.2	93.2	96.2
B-26			93.3	95.4	95.5
B-27			96.7	94.3	96.2
B-28			96.1	87.9	97.2
B-29			95.6	94.4	96.3
B-30			93.4	96.6	96.5
Media	95.9	94.1	94.9	94.1	95.9
Mínimo	90.0	89.0	87.9	87.9	92.2
Máximo	98.6	96.0	99.1	96.6	97.8
c.v. (%)	2.57	2.07	3.14	2.61	1.69

6.6.4.- Mezcla final

Uniformidad de mezclado

Al igual que en la etapa anterior, la homogeneidad del mezclado final es de suma importancia para conseguir una buena distribución del principio activo en los comprimidos finales. Después de la adición de lubricante se han investigado dos tiempos en el primer lote (1 y 2 minutos) y un tiempo para el resto de lotes (2 minutos). En todos los casos la velocidad de mezclado se ha fijado a 16 rpm.

La tabla siguiente muestra los resultados correspondientes a los lotes. En todos los casos los resultados cumplen con los criterios preestablecidos.

Muestra	LOTES			
	XX		XX	XX
	1 minuto	2 minutos	2 minutos	2 minutos
B-31	96.8			
B-32	97.2			
B-33	95.8			
B-34	96.3			
B-35	97.6			
B-36	96.2			
B-37	96.5			
B-38	97.8			
B-39	96.8			
B-40	96.9			
B-41		94.6	96.0	97.4
B-42		95.3	98.1	98.1
B-43		94.3	97.1	96.6
B-44		95.2	96.0	96.4
B-45		95.8	97.5	97.4
B-46		95.2	96.2	96.2
B-47		95.4	96.8	96.4
B-48		96.5	97.3	96.8
B-49		93.7	96.6	97.9
B-40		94.9	96.9	97.5
Media	96.8	95.1	97.0	97.1
Mínimo	95.8	93.7	96.0	96.2
Máximo	97.8	96.5	98.8	98.1
c.v. (%)	0.65	0.82	0.96	0.70

b) Parámetros físicos

Los parámetros físicos de la mezcla final se han determinado en una muestra tomada durante la descarga del recipiente sobre la máquina de comprimir. Estas muestras se designan como M-1 (inicio), M-2 (mitad) y M-3 (final). Se debe tener en cuenta que la muestra M-1 corresponde a la parte inferior del recipiente y la M-3 a la parte superior.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente. Los resultados de volúmenes aparentes y granulometría están en algunos casos fuera de los valores esperados. Esto es debido al hecho de que estos límites fueron fijados de acuerdo con los resultados obtenidos con las pruebas de lotes de laboratorio. El resto de parámetros cumple los criterios de aceptación.

Determinación	**LOTES**								
	XX			**XX**			**XX**		
	M-1	**M-2**	**M-3**	**M-1**	**M-2**	**M-3**	**M-1**	**M-2**	**M-3**
Pérdida desecación									
Estufa (%)	3.27	3.37	3 31	2 61	2 74	2 80	2.48	2.39	2.44
Balanza (%)	3.49	3.44	3.39	3.51	3.01	3.14	2.94	2.81	2.77
Volumen Aparente									
A Granel (V.) ml/100g	208	204	204	208	208	204	200	200	200
Asentado (V .) ml/100g	179	182	182	182	182	179	172	175	175
Fluidez sec/100g	29	29	29	27	29	27	29	29	29
Granulometría									
>500 mm (%)	3.7	2.5	2.9	4.0	3.4	3.8	4.1	4.1	4.5
500-150 mm (%)	21.0	13.9	17.8	18.0	21.1	16.5	21.4	20.6	22.2
150-75 mm (%)	39.4	51.1	43.4	45.8	48 1	49 2	58 5	42 5	41.8
<75 mm (%)	36.0	32.6	35.9	32.2	27.4	30.6	16.0	32.7	31.5

6.6.5.- Compresión

Con el fin de demostrar la integridad del proceso durante la compresión se tomaron muestras a diferentes tiempos y se determinaron parámetros físicos, uniformidad de contenido y perfil de disolución.

a) Parámetros físicos

La tabla siguiente muestra los resultados de las determinaciones físicas correspondientes a los diferentes lotes y muestras. Las muestras T1 corresponden al inicio del proceso y después se tomaron muestras cada hora hasta la muestra T6, que corresponde al final del proceso.

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación.

Determinación	LOTES		
	XX	XX	XX
Aspecto			
T-1	C	C	C
T-2	C	C	C
T-3	C	C	C
T-4	C	C	C
T-5	C	C	C
T-6	C	C	C
Friabilidad			
T-1	0.0	0.0	0.0
T-2	0.1	0 1	0.0
T-3	0.0	0.1	0.0
T-4	0.0	0 1	0.0
T-5	0.0	0.1	0.0
T-6	0.0	0 1	0.0

C: conforme

Determinación	LOTES											
	XX				XX				XX			
	Med.	Mín.	Máx.	c.v. %	Med.	Mín.	Máx.	c.v. %	Med.	Mín.	Máx.	c.v. %
Masa media/ Uniformidad (n=20)	**mg**	**mg**	**mg**	**%**	**mg**	**mg**	**mg**	**%**	**mg**	**mg**	**mg**	**%**
T-1	208.1	203.6	212.7	1.35	207.1	205.0	210.6	0.75	208.4	202.2	212.8	1.24
T-2	208.3	204.4	214.6	1.17	208.6	205.6	212.9	0.92	206.5	201.7	211.3	1.40
T-3	207 5	203 4	215.4	1 37	207.6	203 0	213 3	1 30	206.2	201 3	210 9	1 16
T-4	206 9	202 0	211.3	1 22	207.2	203 7	211 6	0 94	205.1	202 9	209 4	0 81
T-5	206.5	203.1	210.7	0.94	207.6	204.6	212.2	0.84	205.8	199.5	211.1	1.46
T-6	207.5	204.9	213.5	1.17	207.6	204.2	210.4	0.87	206.9	201.0	210.1	1.07
Dureza (n=10)	**N**	**N**	**N**	**%**	**N**	**N**	**N**	**%**	**N**	**N**	**N**	**%**
T-1	99.1	92 2	109.8	5 4	93.2	86.3	98 1	4 6	91.8	86.0	97 0	3 8
T-2	101.0	95.2	109.8	4.9	95.2	89.3	102.0	4.6	93.5	88.0	105.0	5.1
T-3	106 9	102 0	114.7	3 7	95.2	88.3	100 0	4 4	92.0	86.0	99 0	3 7
T-4	102 0	95 2	110.8	4 6	94.2	87.3	99 1	4 7	95.9	90.0	106 0	5 2
T-5	104.9	98.1	114.7	5.2	96.1	84.3	102.0	5.5	95.5	87.0	102.0	5.1
T-6	103.0	94.2	125.5	8.5	100.0	94.2	108.9	5.0	94.5	84.0	101.0	5.6

b) Uniformidad de contenido

En la tabla siguiente se pueden ver los resultados de uniformidad de contenido correspondientes a cada lote y muestra. Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación.

Muestra	LOTES								
	XX			XX			XX		
	T-1A	T-3A	T-5A	T-1A	T-3A	T-5A	T-1A	T-3A	T-5A
Comp. 1	99 7	97.73	99 1	96.9	98.5	99 2	95.5	98 0	95 8
Comp. 2	97.6	99.2	97.6	96.9	96.5	97.5	96.4	94.7	95.6
Comp. 3	98.2	101.2	97.1	98.5	98.9	97.8	95.3	94.8	97.6
Comp. 4	98 8	96.8	97 2	97.6	99.5	98 7	97.1	95 6	98 4
Comp. 5	98.5	94.6	99.4	98.0	98.1	98.4	98.4	93.9	92.9
Comp. 6	98.9	96.9	96.9	97.1	99.1	98.2	98.3	96.9	96.3
Comp. 7	97 7	98.1	102.0	96.3	99.1	96 4	97.0	96 1	96 0
Comp. 8	97.90	97.1	97.5	96.4	97.6	98.4	96.2	96.5	98.0
Comp. 9	100.8	97.2	100.3	97.7	96.6	98.4	96.4	97.1	94.2
Comp. 10	97 5	98.0	98 3	97.6	98.9	99 9	95.8	99 1	100 6
Media	98.6	97.7	98.5	97.3	98.3	98.3	96.6	96.3	96.5
Mínimo	97 5	94.6	96.9	96.3	96.5	96.4	95.3	93.9	92.9
Máximo	100 8	101.2	102.0	98.5	99.5	99 9	98.4	99 1	100 6
cc.v. (%)	1.09	1.88	1.66	0.72	1.09	0.96	1.12	1.65	2.28

c) Perfil de disolución

En el Anexo 6.8.3 se muestran los resultados de disolución para los diferentes lotes y muestras, así como sus perfiles.

6.6.6.- Recubrimiento

a) Pérdida por desecación

En la tabla siguiente se pueden ver los resultados de pérdida por desecación para los diferentes lotes antes y después del recubrimiento. Los resultados obtenidos antes y después de éste son muy semejantes.

PÉRDIDA POR DESECACIÓN	LOTES		
	XX	XX	XX
Antes recubrimiento			
Balanza (%)	3.31	3 10	3 33
Estufa (%)	3.36	3.03	2.47
Después recubrimiento			
Balanza (%)	3.29	3.09	3.12
Estufa (%)	3.27	3 06	2 24

b) Parámetros físicos

La tabla siguiente muestra la variación de los parámetros físicos durante el proceso de recubrimiento.

Tiempo (min)	Determinación	LOTES					
		XX		XX		XX	
	Aspecto	C		C		C	
0	Peso mg (n=10)	207.0		206.2		204.1	
	T (°C) Producto	49.3		49.4		50.6	
	Aspecto	C		C		C	
30	Peso mg (n=10)	208.4	(0.7)	206.4	(0.1)	204.9	(0.4)
	T (°C) Producto	49.4		49.4		50.7	
	Aspecto	C		C		C	
60	Peso mg (n=10)	208 4	(0 7)	207 9	(0 8)	206.6	(1 2)
	T (°C) Producto	49.3		49.2		49.0	
	Aspecto	C		C		C	
90	Peso mg (n=10)	208 5	(0 7)	208 7	(1 2)	207.6	(1 7)
	T (C) Producto	50 2		49.2		51.3	
	Aspecto	C		C		C	
120	Peso mg (n=10)	209.5	(1.2)	208.1	(0.9)	206.0	(0.9)
	T (C) Producto	50 2		49.8		51.5	
	Aspecto	C		C		C	
150	Peso mg (n=10)	209.6	(1.3)	211.0	(2.3)	207.9	(1.9)
	T (°C) Producto	50.2		49.8		51.9	

[...]

Tiempo (min)	Determinación	LOTES		
		XX	XX	XX
	Aspecto	C	C	C
180	Peso mg (n=10)	210 1 (1 5)	211 4 (2 5)	207.8 (1.8)
	T (°C) Producto	49.8	49.5	51.7
	Aspecto	C	C	C
210	Peso mg (n=10)	210 7 (1 8)	212 3 (2 9)	208.7 (2.3)
	T (C) Producto	49 4	49.9	52.3
	Aspecto	C	C	C
240	Peso mg (n=10)	211.6 (2.2)	212.6 (3.1)	2209.7 (2.7)
	T (C) Producto	49 8	50.0	52.4
	Aspecto	C	C	C
270	Peso mg (n=10)	212.4 (2.6)	213.4 (3.5)	209.0 (2.4)
	T (°C) Producto	49.6	50.0	52.5
	Aspecto	C	C	C
300	Peso mg (n=10)	210 2 (1 5)	213 1 (3 3)	209.6 (2.7)
	T (°C) Producto	50.3	49.7	52.9
	Aspecto	C	C	C
330	Peso mg (n=10)	210 6 (1 8)	215 3 (4 4)	208.9 (2.4)
	T (°C) Producto	49.8	50.0	53.2
	Aspecto	C	C	C
360	Peso mg (n=10)	212 6 (2 7)	214 3 (3 9)	210.2 (3.0)
	T (C) Producto	50 2	50.2	53.0
	Aspecto	C	C	C
390	Peso mg (n=10)	214.0 (3.4)	214.3 (3.9)	210.0 (2.9)
	T (C) Producto	50 6	49.8	54.0
	Aspecto	C		C
420	Peso mg (n=10)	213.1 (3.0)		212.8 (4.3)
	T (°C) Producto	50.5		52.5
	Aspecto	C		C
450	Peso mg (n=10)	213 6 (3 2)		213.3 (4.5)
	T (°C) Producto	50.7		51.6
	Aspecto			C
480	Peso mg (n=10)	214 7 (3 7)		213.5 (4.6)
	T (°C) Producto	50.2		53.0
	Aspecto			C
510	Peso mg (n=10)			212.0 (3.9)
	T (C) Producto			53.6

C: Conforme

6.6.7.- Control de los comprimidos finales

En el Anexo 4 (6.8. Anexos) se adjuntarán las coplas de los certificados de análisis correspondientes a los diferentes lotes.

6.7.- CONCLUSIONES

Los resultados de la validación muestran claramente la consistencia y eficacia del proceso de producción de XXXX 10 mg comps.

La investigación de los diferentes tiempos de mezclado muestra que entre los límites preestablecidos se obtienen siempre resultados óptimos con un coeficiente de variación adecuado.

El procedimiento de fabricación se considera validado en desarrollo farmacéutico (verificado).

6.8.- ANEXOS

En este apartado de anexos, se adjuntará la siguiente documentación experimental:

1. **Relación de desviaciones.**
2. **Resultados y perfiles de disolución para los comprimidos de los lotes elaborados.**
3. **Copias de los certificados de análisis de los lotes elaborados.**
4. **Certificado de validación.**

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Pharmaceutical Process Validation. (ed. B. T. Loftus and R.A. Nash). Marcel Dekker, Inc. New York. 1984.

- "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" (ed H. A Lieberman L. Lachman J B Schwartz) 2nd. Volume 3. Marcel Dekker. Inc. New York. 1990.

- "Validación de Procesos de Producción Formas no estériles" Manual Técnico N 2. 1ª. Asociación española de Farmacéuticos de la Industria. 1991.

- K. Chapman. S T P Pharma Pratiques. 2 . 415 (1992).

- J. Hsiao. 2nd Eur. Pharm. Techn.. 31. 1994.

- "International Pharmaceutical Product Registration". (ed. A. C. Cartwright and B. R. Matthews). Ellis Horwood. London. 1994.

- "The Pharmaceutical Codex". (ed. W. Lund). 12th. The Pharmaceutical Press. London. 1994.

- CPMP/QWP/486/95 "Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form". September 1995.

- H. Traisnel and A. T. Gayot, Drug Dev. Ind. Pharm., 21. 79 (1995).

- CPMP/QWP/155/96 "Note for Guidance on DevelopmentPharmaceutics". 28 January 1998.

- CPMP/QWP/848/96 Note for Guidance on Process Validation, February 2001

- ICH Q1A: "Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products" February 2003.

- CPMP/QWP/2054/03 "Annex to Note for Guidance on Process Validatiion CHMP/QWP/848/99". Non standard processes. July 2004.

- ICH M4: "Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Organisation of Common Technical Document". February 2004.

- ICH Q8. "Note for Guidance on Pharmaceutical Development". November 2005.

- ICH Q9: "Quality Risk Management". September 4 9 November 2005.

- ICH Q10: Pharmaceutical Quality System 4 June 2008.

- "Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices Draft Guidande, Food and Drug Administration (FDA)" November 2008.

- ICH Q8 Annex: "Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development". December 2008.

- "Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de uso humado y medicamentos veterinarios". 3ª Edición. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2008.

- ICH Q8 (Revision 1): "Note for Guidance on Pharmaceutical Development". Draft June 2009.

TEMA 12.- VALIDACIÓN DE PROCESOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA. CAMBIO DE ESCALA E INDUSTRIALIZACIÓN

Castejón Quílez, Mariano & Beaus Romero, Rafael

1.- Introducción 379
2.- Validación del proceso 380
2.1.- Historia y regulaciones de la validación 382
2.2.- GMP Europeas: Anexo 15 383
2.3.- Guía de la FDA – Noviembre 2008: nuevo enfoque de la validación de procesos 383
2.3.1.- Diseño del proceso 388
2.3.2.- Cualificación del proceso 388
2.3.3.- Verificación continua del proceso 389
3.- Introducción al cambio de escala 390
4.- Normativas aplicables al cambio de escala 392
4.1.- Circular Nº 05/2004 393
4.2.- SUPAC – IR 395
4.3.- SUPAC – MR 397
4.4.- SUPAC – SS 400
4.5.- SUPAC – TDS 400
4.6.- ICH Q8 401
4.7.- ICH Q9 401
4.8.- CMC FDA 401
5.- Transposición de escala 402
6.- Esquema de procesos de formas sólidas recubiertas 403
6.1.- Comprimidos recubiertos 403
6.2.- Pellets 406
7.- Bibliografía 409

1.- INTRODUCCIÓN

No se tratará en este capítulo de hacer una exposición en profundidad sobre cómo debe realizarse una validación de un proceso farmacéutico, tema tratado ampliamente en otros libros de esta misma colección.

Pretendemos sólo repasar los conceptos más generales y hacer una comparación con las últimas tendencias aplicables especialmente en la parte de desarrollo, con la aplicación del PAT y los aspectos detallados especialmente en la ICH Q8.

Se entrará en la segunda parte en los aspectos relacionados con el cambio de escala y la normativa que le aplica.

2.- VALIDACIÓN DEL PROCESO

La validación del proceso es la última etapa en el desarrollo de cualquier producto y culmina los diferentes pasos de cualificación que se habrán ido dando.

Desde un punto de vista práctico (y además así lo requiere la normativa) como queremos que salga bien a la primera, **eliminamos al máximo la variabilidad provocada por otros factores mediante el desarrollo de las etapas previas de cualificación:** RA (Análisis de Riesgos), DQ (Cualificación de Diseño), FAT (Factory Acceptance Tests), SAT (Site Acceptance Tests), IQ (Cualificación de la Instalación), OQ (Cualificación de la Operación) y PQ (Cualificación del Proceso), todo ello previamente recogido en el VMP (Plan Maestro de Validación) y que se aplica a las instalaciones, servicios, maquinaria, técnicas analíticas y cualquier otro parámetro que pueda tener influencia en la calidad final del producto.

El mundo farmacéutico está regulado por las GMP (Good Manufacturing Practices) también conocidas como NCF (Normas de Correcta Fabricación) que son de obligado cumplimiento para la fabricación de medicamentos.

Dentro de esta normativa aparece el concepto de validación que en Europa se ha desarrollado después en un anexo específico de las GMP, el Anexo 15.

Aunque muchas veces se utilicen de forma indistinta, la correcta aplicación del término cualificación debe hacerse a servicios, sistemas o equipos, mientras que validación se aplica a procesos.

La validación de un proceso requiere la cualificación previa de todos los servicios, sistemas o equipos que intervienen en el mismo.

Por cualificación entendemos la verificación documentada de que los servicios, sistemas y equipos han sido diseñados, instalados, operan y producen según sus especificaciones.

En cuanto al término validación sería definido como establecer evidencia documental de que los procesos funcionan adecuadamente, generando un producto según sus especificaciones.

Otra definición muy utilizada es la de la FDA americana que entiende que validar es aportar suficiente evidencia documental de que un determinado proceso hará lo que realmente se espera de él con un grado razonable de garantía.

La validación tiene unos principios básicos basados en la aplicación de las GMP, que son:

1. La calidad, seguridad y eficacia del producto deben diseñarse y producirse.
2. La calidad no debe ser inspeccionada o ensayada sólo en el producto final.

Por ello, cada paso del proceso de fabricación debe ser realizado de forma controlada, para que el riesgo de que el producto acabado no cumpla con las especificaciones de calidad y diseño sea el mínimo posible.

De esta manera, no se producirán errores y el producto no sólo cumplirá en cada lote con los atributos de calidad previstos, sino que también se trabajará bien a la primera, lo que nos permitirá trabajar con mayor productividad, reduciendo los costes de la "No Calidad".

- Debe demostrarse que el equipo, proceso, material, actividad o sistema es homogéneo, fiable y reproducible para conseguir un producto que cumpla las especificaciones establecidas dentro de unos intervalos definidos.
- Esta demostración debe documentarse adecuadamente con las pruebas que se hayan realizado y los datos que se hayan obtenido, según el protocolo de validación definido.
- Es imprescindible preparar un protocolo de validación escrito en el cual se especifiquen los procedimientos y ensayos que se llevarán a cabo y la recogida de datos.
- Los datos deben reflejar los hechos y deben ser obtenidos cuidadosamente y con exactitud.
- El protocolo debe especificar un suficiente número de procesos replicados para demostrar la reproducibilidad y proveer una exacta medida de la variabilidad entre los procesos respectivos (pueden leerse lotes de fabricación, métodos analíticos, etc.).
- Las condiciones de los ensayos deben abarcar los límites más altos y bajos del proceso, así como los procedimientos estándar del proceso, con objeto de comparar los resultados y saber las condiciones por las cuales el proceso puede o no fallar. Tales condiciones se conocen como "Worst Case".
- La documentación de la validación debe incluir evidencia de la idoneidad de los materiales y funcionamiento y fiabilidad de los equipos y sistemas.
- La variabilidad de los procesos debe ser monitorizada y documentada. El análisis de los datos recogidos en la monitorización debe establecer la variabilidad de los parámetros de los procesos para cada proceso individual y establecer si el equipo y los controles del proceso son adecuados para asegurar que el producto cumple con las especificaciones.
- Los ensayos del producto acabado y de control de proceso serán de gran valor en la validación del proceso (PQ), especialmente en aquellas situaciones donde los atributos de calidad y las características de calidad por variables pueden ser fácilmente medidas.
- Cuando en el producto acabado o en el control de proceso los ensayos no puedan medir adecuadamente ciertos atributos, el proceso de validación debe fundamentarse en las cualificaciones de cada sistema utilizado en la producción y en las consideraciones de la interacción de varios sistemas.

Algunas consideraciones preliminares que se deben tener en cuenta son:

- Un fabricante debe evaluar todos los factores que afectan la calidad del producto cuando se realiza el diseño y se estudia la validación del proceso.
- Estos factores pueden variar considerablemente entre diferentes productos y diferentes tecnologías. Pueden incluir por ejemplo: especificaciones de los componentes, tratamiento de los sistemas de agua y aire, controles ambientales, funcionamiento de los equipos y control de proceso. No existe un método sencillo o general para la validación del proceso que sea apto para todos los casos. No obstante las actividades citadas deben tomarse en cuenta en la mayor parte de los estudios de validación.
- Durante los estudios de investigación y desarrollo farmacéutico, el producto debe definirse cuidadosamente en relación a sus características físicas, químicas y tecnológicas: es importante trasladar las características del producto a las especificaciones como base para la descripción y control del producto.
- La documentación de los cambios realizados durante el desarrollo, provee adecuada trazabilidad, la cual puede ser utilizada más tarde para futuros problemas.
- Deben considerarse todos los aspectos pertinentes del producto, los cuales influyen sobre la seguridad y eficacia, tales como estabilidad, biodisponibilidad y fiabilidad del proceso. Se han de establecer rangos o límites para cada característica. Estos rangos se han de expresar en términos fácilmente mesurables.
- La validez y aceptación de las especificaciones deben verificarse a través de los ensayos del producto y sobre bases científicas durante las fases iniciales de desarrollo y de producción.
- Una vez se ha demostrado que las especificaciones son aceptables, es importante que cualquier cambio de ellas esté de acuerdo con los procedimientos de control de cambios.
- **Los cambios que la FDA ha introducido en estos últimos años,** con la edición de las guidelines ICH Q7, Q8, Q9 y Q10, así como la aplicación del PAT (*Process Analytical Technology*) a nivel de todos los procesos que se van desarrollando en la hoja de ruta de un medicamento, **conlleva poner en marcha una gestión de la calidad integral, que apoya las GMP y por tanto refuerza y apoya los criterios de aplicación en las actividades de validación.**

2.1.- HISTORIA Y REGULACIONES DE LA VALIDACIÓN

La validación en la industria farmacéutica nació de la implantación de este concepto en las Normas de Correcta Fabricación de Estados Unidos (GMP) a partir de la revisión de 1978. Años más tarde, la FDA publicó –en mayo de 1987– la primera edición de las "Guideline on General Principies of Process Validation". En 1989, las GMP se introdujeron oficialmente de forma obligatoria en la Comunidad Europea y por lo tanto en España.

Para conocer bien el proceso que llevó la inclusión de la validación en las GMP, es imprescindible leer y estudiar el artículo escrito por los investigadores de la FDA, Ronald F. Tetzlaff, Richard E. Sheperd y Armand J. Leblanc, publicado en marzo de 1993 en la revista Pharmaceutical Technology.

Históricamente los cambios habidos en las leyes y regulaciones de la FDA han sido consecuencia directa de muertes, enfermedades y otros problemas. Los cambios en las regulaciones de las GMP no son una excepción. Recordemos los incidentes de 107 muertes a causa del elixir de sulfanilamida en 1937 y las deformidades causadas por la talidomida en los años 60 como ejemplos históricos.

2.2.- GMP EUROPEAS: ANEXO 15

En el Anexo 15 de las normas de correcta fabricación europeas (GMP) versión final de julio de 2001 se detallan los pasos a seguir para una correcta fabricación (edición española 2002, de la Agencia Española del Medicamento).

El contenido es el siguiente:

1. Cualificación y validación
2. Planificación de la validación
3. Documentación (protocolos e informes)
4. Cualificación (describe las fases de la validación)
5. Validación de procesos (tipos de validación)
6. Validación de la limpieza
7. Control de cambios
8. Revalidación
9. Glosario

La metodología con las fases que habitualmente se han venido aplicando es internacionalmente aceptada y se ha venido utilizando desde hace bastantes años. Con algún aspecto que ha evolucionado últimamente, ha sido recogida en el Anexo 15 de las GMP Europeas que es de obligado cumplimiento desde septiembre de 2001.

También cumpliría con la versión inicial de la Guía de la FDA de validación de procesos de 1987.

2.3.- GUÍA DE LA FDA – NOVIEMBRE 2008: NUEVO ENFOQUE DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

Ya hemos visto en un capítulo previo del libro cómo se debe enfocar la validación de procesos en el desarrollo farmacéutico; del mismo modo, hemos apuntado la forma clásica en que se aborda la validación de un proceso y que es aún de forma mayoritaria la que se está siguiendo en el sector.

No obstante, la FDA inicialmente pero también la EMEA están promoviendo un cambio en la forma en que se debe hacer el desarrollo y también la validación de un proceso, a partir de la iniciativa de la FDA del año 2002 "cGMP for the 21st Century".

La ICH Q8 incide especialmente en la parte del desarrollo, por lo que ya habríamos tenido que aplicar sus conceptos cuando llegáramos a la parte de validación; sin embargo, tiene algunos conceptos que se debería considerar que tienen influencia directa sobre la validación de procesos: toda la parte relativa a la comprensión del proceso y a cómo afecta a la calidad del producto final. Podríamos también considerar que influye tanto en la parte de validación del proceso como en la de cambio de escala.

La identificación de los atributos críticos y de los parámetros del proceso son importantes y emplean las herramientas de análisis de riesgos que proporciona la ICH Q9.

En algunas ocasiones el diseño de experimentos (DOE en inglés) nos ayudará a discriminar entre los diferentes parámetros, permitiendo establecer evidencia científica de su importancia y grado de criticidad en el proceso y en la calidad del producto.

Por otro lado la utilización del PAT (***Process Analytical Technology***) siempre que sea posible, nos debe ayudar a "fabricar con calidad" y no a "sólo controlarla" posteriormente descartando lo que no cumpla con el nivel fijado.

Referencias sobre la forma en que debe aplicarse la ICH Q8 se pueden encontrar tanto en la FDA como en la EMEA.

Por lo que respecta a la ICH Q9, nos insiste en la necesidad de justificar en función del riesgo que representa para la calidad del producto, no sólo los tests a realizar, sino los límites fijados.

En noviembre de 2008 la FDA, siguiendo con esta línea, publica el borrador de la "Guía de Validación de Procesos para la Industria". En ella se trata de romper con la metodología tradicional (basada en la anterior guía publicada en mayo de 1987) en la que las cosas se hacen de una determinada forma "porque siempre se han hecho así" para que las cosas se hagan con una base científica.

La nueva definición de la validación del proceso nos dice que es "la recolección y evaluación de datos, desde el diseño del proceso hasta la producción, la que proporciona evidencia científica de que el proceso es capaz de proporcionar consistentemente productos de calidad."

En síntesis, esta nueva versión de la normativa pretende asegurar la calidad desde las materias primas y el proceso de desarrollo, pues la anterior estaba dirigida fundamentalmente a los procesos industriales.

La Normativa de la FDA se recoge en:

Guidance for Industry: Process Validation: General. Principies and Practices

U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration November 2008 - Current Good Manufacturing Practices (cGMP)

Y su contenido tiene el siguiente índice:

I. INTRODUCTION
II. BACKGROUND
III. STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROCESS VALIDATION
IV. RECOMMENDATIONS
A. General Considerations for Process Validation
B. Specific Stages and Activities of Process Validation in the Product Lifecycle
1. Stage 1 – Process Design
2. Stage 2 – Process Qualification
3. Stage 3 – Continued Process Verification
V. CONCURRENT RELEASE OF PERFORMANCE QUALIFICATION BATCHES
VI. DOCUMENTATION
VII. ANALYTICAL METHODOLOGY

La nueva versión de la normativa "Guidance for industry process validation: General Principles and Practices", editada por la FDA en noviembre de 2008, aplica nuevos conceptos para asegurar mejor la calidad de las fabricaciones Industriales de las distintas formas de dosificación y aplica una nueva estrategia para la validación de procesos.

La obligatoriedad de la validación, así como la aplicación de las NCF (GMP), exige una especialización por parte de los profesionales en farmacia, química, biología, ingeniería, etc.

La validación en su concepción más moderna abarca desde la seguridad de los procesos durante la etapa de fabricación de las materias primas y la fase de Desarrollo Farmacéutico en planta piloto, hasta la etapa de elaboración de primeros lotes en planta de producción, pasando por un correcto "scale-up" entre ambas instalaciones, estudiando el diseño de los procesos y el análisis de riesgos.

En resumen, la nueva versión de la normativa considera que:

- Calidad, seguridad y eficacia son diseñados o construidos en el producto.
- La calidad no puede asegurarse adecuadamente mediante el control en proceso, inspección o especificaciones de producto terminado.
- Cada paso del proceso de fabricación ha de ser controlado para asegurar que el producto terminado cumple todas las características de diseño y atributos de calidad Incluyendo las especificaciones.

Por ello, los nuevos conocimientos que aporta esta guía llevan a la conclusión de que los tres lotes de validación clásicos no tienen por qué ser suficientes para asegurar la calidad de las fabricaciones de una determinada especialidad farmacéutica.

Revisemos la definición de validación dada en la "Guideline on General Principles of Process Validation" de la FDA de mayo de 1987:

"La validación de proceso consiste en establecer evidencia documental que produzca un alto grado de seguridad en que un proceso específico producirá

de forma consistente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y características de calidad".

Mientras que la "Compliance Policy Guide FDA 2004", que es la precursora de la Guía de 2008, nos indica que "el uso de principios y tecnologías de control basados en el conocimiento científico proveen un alto nivel de aseguramiento de la calidad a través de una monitorización continua y ajuste del proceso."

Lo que es ya un reconocimiento de PAT.

Y la "Guidance for Industry on Process Validation: General Principles and Practices", editada por la FDA en noviembre de 2008, ya indica en la definición de validación "la recopilación y evaluación de datos, desde las etapas de diseño hasta la de producción, que establezcan evidencia científica de que un proceso es capaz de proporcionar de forma consistente productos de calidad".

Si destacamos las diferencias principales que implica esta nueva definición, veremos que serían:

Validación clásica	**Verificación continua del proceso**
Basada en la fabricación de tres lotes a escala comercial en las condiciones fijadas en la guía de fabricación.	La validación empieza en desarrollo, donde hay mayor oportunidad de hacer un diseño experimental para estudiar el proceso a fondo (*design space*). El conocimiento del proceso progresa y continúa durante la fabricación comercial de lotes (*continuous improvement*).
La prueba de validación es que los tres lotes cumplen especificaciones. No se conocen ni se controlan las fuentes de variabilidad. Se asume que se trabaja siempre "igual" que durante los tres lotes de validación.	La verificación del proceso se realiza de manera continuada. Se conocen, monitorizan y controlan las fuentes de variabilidad, e incluso se autorregula el proceso (PAT).
En caso de desviación de un proceso "validado" es difícil identificar la causa raíz porque desconocemos los mecanismos.	Las desviaciones en un proceso están previstas mediante un análisis de riesgos, la causa raíz es conocida y se pueden tomar las acciones correctivas de manera ágil.

Se ha de comentar que algunos especialistas en tecnología farmacéutica pueden pensar que las actuales tendencias de la FDA ya citadas pueden venir a sustituir la validación como se estaba aplicando hasta ahora. Nuestro criterio es que la validación ha de venir reforzada, ya que el incremento en el conocimiento del proceso conlleva gestionar mucho mejor el análisis y gestión del riesgo, prediciendo, previniendo y reduciendo los factores críticos que pueden alterar el equilibrio físico-químico de la forma de dosificación, con la consiguiente degradación de la sustancia medicamentosa, así como las características físicas de ésta.

En este caso, la validación confirmará igual que ahora que el proceso de elaboración y acondicionamiento está dentro de los atributos de calidad diseñados.

Los conceptos principales que introduce la nueva versión de la guía serían:

- **QbD (Quality by Design):** la validación ha de demostrar el conocimiento científico del proceso en base a experimentación.
- **Ciclo de vida:** la validación no es un evento puntual, sino que empieza en desarrollo y continúa durante la vida comercial del producto.

Para lo que se pone énfasis en que:

- Las evidencias documentales han de provenir del análisis de datos.
- Las evidencias se recogen durante toda la vida del producto.
- Lo que se valida es el proceso (el proceso es capaz), no el producto.

Se ha de resaltar que la guía describe las actividades del proceso de fabricación en tres etapas:

Etapa 1.- Diseño del proceso (DP)

El proceso comercial se basa en la experiencia conseguida a partir del desarrollo y el cambio de escala (*Scale – up*).

Etapa 2.- Cualificación del proceso (CP)

Durante esta etapa se confirma que el diseño del proceso es adecuado y capaz de reproducir los lotes comerciales con la calidad diseñada.

Etapa 3.- Verificación continua del proceso (VCP)

Ha de demostrar que el proceso está bajo control durante las producciones de rutina.

Son etapas que se pueden solapar, pues lo que en definitiva se pretende es demostrar que se puede fabricar el producto cumpliendo con los atributos previstos con alto grado de garantía.

La guía reconoce que en el día a día de la producción se producen pequeñas variaciones que debemos conocer y valorar para poder minimizar su impacto sobre la calidad del producto. Para ello se deben usar los datos disponibles en todo el proceso de desarrollo, desde el diseño hasta la industrialización.

Respecto a las variaciones, se deben:

- Conocer, comprender y ser capaces de detectarlas.
- Entender su eventual impacto sobre proceso y producto, siendo capaces de controlarlas en función del riesgo que representen

Centrarse en los esfuerzos de cualificación, sin entender el proceso, podría no proporcionar la adecuada garantía para el producto.

Tras determinar los detalles del proceso, debemos asegurar que se cumplen las condiciones que permitan que éste se mantenga bajo control mediante controles periódicos que nos proporcionen esa certeza pese a los cambios que puedan irse produciendo.

Veamos con más detalle lo que nos indica la guía en cada etapa.

2.3.1.- Diseño del proceso

Debe seguir los siguientes pasos:

1. **Consolidar y recopilar el conocimiento del proceso:** debe lograrse conocer el proceso y llegar a entenderlo bajo un punto de vista científico a lo largo de todo su ciclo de vida, documentando todas las pruebas y consideraciones que nos hayan permitido llegar a este grado de comprensión.
   No será necesario que en las etapas iniciales todo se haga de acuerdo a los requerimientos de las GMP (no contradice lo que se indica en la ICH Q10), sino que basta con que sea documentado de forma suficiente.
   La parte de desarrollo del proceso nos proporcionará *inputs* fundamentales para esta etapa y también los estudios de diseño de experimentos (DOE) pueden ayudar en el conocimiento del proceso y sus variables.
   La idea no es llevar al proceso a límites en que falle, sino conocer en las condiciones habituales de producción aquellos factores que lo llevarían a mayor riesgo.
2. **Establecer la estrategia para el control del proceso:** entender y conocer el proceso es la base para poder establecer el control de éste a lo largo de su ciclo de vida.
   Los controles del proceso pueden consistir en monitorización o análisis en las etapas del proceso significativas que aseguren que se mantiene el objetivo de calidad deseado, utilizando entonces el clásico "Control de Proceso".
   También se podrán emplear estrategias más avanzadas como PAT que nos darán mayor seguridad y que afectarán a la manera de abordar la validación del proceso.

2.3.2.- Cualificación del proceso

En esta etapa se confirma la capacidad del diseño para conseguir un proceso industrial reproducible.

Dos elementos se contemplan en esta etapa:

1. **Diseño de una instalación y cualificación de servicios y equipos:** esta parte sería la que ya se incluye en un enfoque clásico de la validación, mencionándose qué instalaciones, equipos y servicios deben ser diseñados adecuadamente y cualificados con criterios de aceptación previamente establecidos y documentando los resultados obtenidos.

2. **Performance Qualification (PQ):** aunque podamos pensar que es también igual a la clásica PQ (validación de proceso), tiene algunos aspectos diferenciadores en cuanto a:

   - *Enfoque:* se deben utilizar todos los datos previamente obtenidos, pero se recomienda el uso de medidas objetivas para establecer los parámetros a controlar que deberán ser mayores que los de una fabricación habitual. En el caso de PAT, al haberse diseñado para medir en tiempo real las variables del proceso, no tiene sentido un incremento de controles y muestras en esta etapa. Ahora bien, el objetivo final es el mismo: proporcionar evidencia científica de que el proceso es reproducible y facilitará un producto de calidad de forma consistente.
   - *Protocolo:* se solicita un protocolo, detallándose lo que debe incluir que no difiere de forma significativa con lo que hasta ahora se venía incluyendo en un protocolo clásico de PQ.
   - *Ejecución e informe:* el aspecto más significativo de este punto es que se insiste en que se ejecute en las condiciones habituales de trabajo y por el personal habitual. Por lo que se refiere al informe, no varía lo que se indica respecto a las prácticas que ahora se siguen.

2.3.3.- Verificación continua del proceso

El objetivo de esta etapa es demostrar que el proceso sigue bajo control (validado) en la producción rutinaria.

Para ello se requiere implantar un sistema que detecte las variaciones de los procesos, que incluya el tratamiento estadístico de los datos obtenidos y el estudio de tendencias.

En definitiva, se trata de asegurar que los atributos críticos de calidad se mantienen bajo control a lo largo del proceso.

Una persona experta debe evaluar los datos y será responsable de desarrollar los planes de muestreo, evaluar los datos de estabilidad del producto y la capacidad del proceso.

Un buen diseño y desarrollo del proceso debe anticiparse a las posibles variaciones, estableciendo las estrategias adecuadas de detección, control y mitigación junto a los límites de alerta y acción.

A pesar de ello, siempre se podrán producir variaciones no previstas que deben evaluarse estadística y cualitativamente para averiguar sus causas.

En caso de no disponerse de suficientes datos para poder establecer la variabilidad, se recomienda que en las primeras producciones los controles sean similares a los de la PQ, adaptándose posteriormente a un nivel representativo, ajustándolo después siempre que sea necesario.

Como parte del programa de verificación continua del proceso, se deben evaluar las variaciones dentro de un mismo lote y entre diferentes lotes.

También se emplearán las herramientas habituales de que dispone un sistema de Garantía de Calidad: reclamaciones, fueras de especificaciones (OOS), informes de desviación, evaluación de rendimientos...

Toda esta información nos permitirá mejorar u optimizar los procesos mediante la modificación de algunos aspectos del proceso o de los materiales que intervienen, siempre bajo un entorno de control de cambios.

La guía concluye hablando sobre las consideraciones a tener en cuenta con los lotes empleados en la PQ, la importancia de la documentación y la exigencia de que cumpla con las GMP y acaba resaltando la importancia del empleo de una metodología analítica adecuada.

Los cambios propuestos en esta guía irán siendo asumidos por los fabricantes, que por el momento seguirán con el enfoque clásico que se ajusta a las indicaciones del Anexo 15 de las GMP.

En resumen, el objetivo será ir incluyendo como parte de la validación del proceso todas las herramientas que la FDA está impulsando, de manera que se incorpore el conocimiento científico de los procesos y la evaluación del riesgo de cada etapa como parte sustancial del desarrollo y posterior validación.

3.- INTRODUCCIÓN AL CAMBIO DE ESCALA

Los procedimientos de escalado e industrialización en relación a la calidad y productividad son de vital importancia para la industria farmacéutica.

Los procedimientos de transferir los resultados desde la escala de laboratorio a la piloto y finalmente a la escala industrial conllevan un conocimiento práctico de los puntos críticos de los procesos que se estudian en los distintos niveles de escalado.

Por ello, la fuente de información que se obtiene al estudiar el aumento de tamaño de los lotes es de gran interés práctico para los responsables de Desarrollo farmacéutico, ingenieros de proceso, especialistas de validación, garantía de calidad y de producción, sin olvidarnos de los especialistas de transferencia en tecnología.

Una definición importante a considerar es la de qué queremos decir cuando hablamos de *scale-up*: "*Scale - up*, o sea el escalado o cambio de escala, es generalmente definido como el proceso tecnológico de incrementar el tamaño del lote".

Se ha de tener en cuenta que a veces un aumento de volumen no es lo mismo que un incremento del tamaño del lote. Depende de que tecnológicamente se realice el mismo proceso.

No hemos de olvidar que en el desarrollo de una forma farmacéutica y en su paso a la planta industrial farmacéutica hay dos cambios de escala.

Cuando realizamos / estudiamos los procesos desde escala laboratorio a escala piloto y posteriormente a industrial, a veces puede ocurrir que el paso de 1-5 kg a 25-50 kg (de laboratorio a piloto) sea correcto, es decir que no haya ninguna desviación significativa en el proceso.

Esto significará que a este nivel el procedimiento está perfectamente definido y optimizado, razón por la cual podremos elaborar los tres lotes de validación, que nos servirán para demostrar que el proceso de elaboración de aquella forma de dosificación es fiable, robusto y cumple con las especificaciones predeterminadas.

Dominar, pues, la elaboración a escala piloto nos servirá para elaborar las muestras necesarias para ensayos clínicos, posteriores estudios de estabilidad y bioequivalencia y, en su momento, las muestras para marketing.

No obstante, la transferencia a escala industrial aún no está asegurada. Un proceso puede estar bien definido a escala de laboratorio y a escala piloto y puede fallar a escala industrial.

Otro aspecto a remarcar es que en estadios tempranos en el desarrollo de una nueva sustancia activa (API) se tiene relativamente poca información acerca de las formas polimórficas, solubilidad y otros aspectos.

Cuando al final la formulación está desarrollada, cambios en el proceso de fabricación pueden modificar el perfil de pureza o las características físicas de la sustancia activa, y de esta manera puede haber lotes defectuosos en las formas de dosificación.

Una aproximación al estudio del cambio de escala ha sido utilizada en física en el estudio de fluidos dinámicos e ingeniería química. Se basa en los procesos de similitud entre diferentes escalas y el empleo del análisis dimensional, el cual se utilizó hace cien años y hoy día se utiliza en muchas industrias, especialmente en ingeniería química.

El "análisis dimensional" es un método en que se aplican números adimensionales para caracterizar completamente un proceso. Este análisis puede aplicarse aun cuando las ecuaciones que gobiernan el proceso no sean conocidas.

De acuerdo a la teoría de modelos, dos procesos pueden considerarse completamente similares si tienen lugar en un espacio geométrico similar y todos los números adimensionales necesarios para describir el proceso tienen el mismo valor numérico.

Entonces el procedimiento de cambio de escala es simple: el proceso se expresa utilizando un conjunto de números adimensionales y se trata de aparearlos o compararlos en las diferentes escalas. Estos espacios adimensionales en los cuales están representados los números equivalentes indican que los procesos de cambio son invariables, es decir, que no varían con el tamaño del lote.

Los números adimensionales, tales como el número de Reynolds y Froude, son frecuentemente utilizados para describir procesos de mezcla. En los estudios de granulación y mezcla de productos farmacéuticos han sido aplicados por Hans Leuenberger en 1982.

Un camino para eliminar los problemas potenciales que pueden aparecer en un cambio de escala es desarrollar formulaciones que sean muy ro-

bustas con respecto a las condiciones del proceso. En este caso un estudio profundo de las características de los excipientes es imprescindible para estos propósitos.

No obstante, en la práctica, esto no puede alcanzarse sin realizar algunos ensayos y de ahí que cuando la sustancia activa es usualmente escasa, en pequeñas cantidades, se requiere a pequeña escala alguna forma de simulación.

Los problemas de escalado pueden requerir cambios después de estar aprobada la especialidad que afecten a la composición de la fórmula, lugar y proceso de fabricación o equipo/s. Es evidente que una vez que los estudios clínicos están terminados y que sus NDA/ANDA se han aprobado en Estados Unidos, será muy difícil cambiar el producto o el proceso para cumplir con las especificaciones necesarias. En cualquier caso, los nuevos lotes en los que se propone el cambio tendrán que utilizar equipos y ensayos similares.

Los cambios de formulación y elaboración pueden requerir nuevos estudios de estabilidad, disolución "in vitro" e "in vivo" para los estudios de bioequivalencia.

Vamos a revisar a continuación las normativas que se aplican a la hora de realizar el escalado.

4.- NORMATIVAS APLICABLES AL CAMBIO DE ESCALA

Cualquier cambio significativo en un proceso de elaboración de formas de dosificación está regulado tanto en Europa como en Estados Unidos por las autoridades sanitarias correspondientes.

El estudio de estas *guidelines* y las regulaciones españolas y europeas son sustanciales para ahorrar costes y tiempo en los estudios de cambio de escala en los que se necesita implementar algún cambio en los procesos de producción, sea en los equipos o en el tamaño del lote. También otras veces es necesario cambiar los controles e incluso la metodología de análisis.

Los inspectores de la FDA y europeos habitualmente buscan diferencias en el *master file* del proceso aprobado en la solicitud y el proceso utilizado en la fabricación de lotes clínicos o comerciales, en las inspecciones que realizan. Además, uno de los principales requerimientos en el proceso utilizado durante la elaboración es controlar el rendimiento final que deberá estar en el rango esperado.

La validación en el proceso de desarrollo y el *scale – up* deben incluir suficiente documentación para establecer una clara relación entre los lotes bioclínicos y los lotes comerciales.

Si el proceso es diferente después del cambio de escala, se tiene que demostrar que el producto elaborado por un procedimiento modificado es equivalente al obtenido por el método anterior, utilizando datos tales como, por ejemplo, estudios de granulación, perfiles de disolución y el resultado de los ensayos en el producto terminado.

Muchos de los problemas que se encuentran la FDA y la agencia europea del medicamento en las inspecciones que se realizan, tanto en productos aprobados como después de realizar cambios (***postapproval changes***), son debidos a que la validación no ha sido bien establecida, encontrando importantes desviaciones en el ensayo de velocidad de disolución, uniformidad de contenido y potencia...

Por ello, se ha de tener en cuenta que los informes de la validación sobre los lotes de cambio de escala pueden dar información sobre la robustez del proceso de elaboración.

Estos cambios no sólo se deben a los cambios de escala, sino que también se producen por transferencias en las producciones entre plantas, cada vez más frecuentes en el mercado global. La normativa de aplicación será la misma.

En España, los cambios vienen regulados por el Real Decreto 767/1993 y la circular 18/97; en Europa, por el Reglamento de la CE 1084/2003 y todo queda recogido por la circular 05/04.

En relación a Estados Unidos, estos cambios vienen regulados por las SUPAC, *Scale-up and Post Approval Changes* editados por el *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) de la FDA.

Son diferentes documentos bastante parecidos entre sí en cuanto a los aspectos que abordan, que clasifican los tipos de cambios que se realizan en la formulación y que facilitan nuestro trabajo, pues contemplan los aspectos que deben cubrirse en cuanto a pruebas a realizar y documentación a aportar. Estas guías tienen la parte práctica aplicable a diferentes formas farmacéuticas y están compuestas por varios documentos entre los cuales destacamos:

4.1.- CIRCULAR Nº 05/2004

Modificación de las condiciones de autorización de las especialidades farmacéuticas de uso humano

Dicha circular aparece como consecuencia de la creación del Reglamento de la CE 1084/2003 y la necesidad de su transposición a los estados miembros.

Tiene un cuerpo central en el que se recogen los modelos de solicitud, sus requisitos técnicos y la documentación que se requiere para su tramitación y unos anexos donde se especifican el tipo de procedimiento, las condiciones a cumplir y la documentación a aportar.

Concretamente, en el tema que nos ocupa, en el Anexo 2 se enumeran las modificaciones a las que podrán someterse las condiciones de autorización de un medicamento.

Este anexo contempla las modificaciones de importancia menor, que de acuerdo con lo establecido en el Reglamento 1084/2003 se clasifican en modificaciones Tipo IA y modificaciones Tipo IB y las modificaciones Tipo II o de importancia mayor.

32	**Modificación del tamaño de lote del producto terminado**	**Condiciones a cumplir**	**Documentación a aportar**	**Tipo de procedimiento**
a)	Aumento hasta diez veces el tamaño original del lote aprobado cuando se concedió la autorización de comercialización.	1 2, 3 4, 5	1, 4	IA
b)	Reducción de escala hasta diez veces.	1, 2, 3, 4, 5, 6,	1, 4	IA
c)	Otras situaciones.	1 2, 3 4, 5 6, 7	1 2, 3 4, 5	iB
Condiciones				
1.	La modificación no debe afectar la reproducibilidad y/o consistencia del producto.			
2.	La modificación afecta únicamente a formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y a formas líquidas no estériles.			
3.	Los únicos cambios realizados en el método de fabricación y/o en los controles en proceso deben ser los necesarios para el cambio en el tamaño del lote por ejemplo el uso de equipos de tamaño diferente.			
4.	Debe existir un esquema de validación o debe haberse validado satisfactoriamente la fabricación con arreglo al protocolo actual con al menos tres lotes del nuevo tamaño propuesto y conforme a las directrices pertinentes.			
5.	No debe tratarse de un medicamento que contenga una sustancia activa de origen biológico.			
6.	La modificación no debe ser resultado de acontecimientos imprevistos acaecidos durante la fabricación o de problemas de estabilidad			
7.	Deben haber empezado a realizarse estudios de estabilidad con arreglo a las directrices pertinentes utilizando, como mínimo, un lote piloto o industrial, y el solicitante debe disponer, como mínimo, de tres meses de datos de estabilidad satisfactorios. Se deberá garantizar la finalización de tales estudios. Los resultados se facilitarán de inmediato a las autoridades competentes si no se cumplen las especificaciones o pueden no cumplirse al final del plazo de validez autorizado (con las acciones propuestas).			
Documentación				
1.	Revisión de las secciones relevantes de la Parte IIB o sus equivalentes en formato CTD.			
2.	Resultado de análisis (en formato tabulado comparativo) de un mínimo de un lote de producción del tamaño de lote autorizado y el propuesto. El titular de la autorización de comercialización debe tener disponibles resultados de los dos lotes siguientes de producción, si se solicitan, y presentarlos en caso de estar fuera de especificaciones (junto con acciones propuestas).			
3.	Copia de las especificaciones autorizadas a la liberación y al final del plazo de validez.			
4	Debe indicarse el número de lote de los lotes (>3) utilizados en el estudio de validación o presentar el protocolo de validación.			
5.	Debe indicarse el número de lote de los lotes utilizados en los estudios de estabilidad.			

Si hablamos de un escalado, el apartado que aplicaría con las condiciones y la documentación necesaria que deberá ser presentada junto a la solicitud será el siguiente que se incluye íntegro:

4.2.- SUPAC – IR

Immediate Release Solid Oral Dosage Forms

Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation CDER (Center for Drug Evaluation and Research) – CMC 5 – **Noviembre, 1995**

Esta norma podemos encontrarla completa en la web de la FDA.

Las indicaciones que aplicarían al tema que nos ocupa en cuanto a la definición de los niveles de cambio y lo que debe presentarse en cada caso figuran en el Apartado V, Cambios en el tamaño de lote de la norma.

La transcripción traducida sería:

V. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LOTE (*SCALE-UP / SCALE-DOWN*)

Los cambios en el tamaño de lote de productos ya aprobados, respecto a los lotes pivotales o al biolote de escala piloto, a lotes de producción de mayor o menor tamaño, requieren presentar información adicional en el registro. ***Scale-down*** por debajo de 100.000 dosis no está cubierto por esta guía. Todos los cambios de ***scale-up*** deben ser adecuadamente validados y, cuando se requiera, inspeccionados por el personal de la agencia apropiado.

A. Cambios de nivel 1

1. Definición del nivel

Cambio en el tamaño de lote hasta (incluyéndolo) un factor de 10 veces el tamaño del lote piloto o biolote, cuando: 1) el equipo usado para producir los lotes test es del mismo diseño y principio de operación; 2) el lote es fabricado con completo cumplimiento de CGMP's; y 3) los mismos procedimientos normalizados de trabajo (PNTs o SOP's) y controles, así como la misma formulación y procedimientos de fabricación, se usan en los lotes test y en el de escala completa de producción.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requerimientos del registro / liberación según normas: notificación del cambio y presentación de los registros de lote actualizados en el *Annual Report* (informe periódico anual).

Nota: en Europa equivaldría al PQR (*Product Quality Review*).
Informe sobre un lote en estabilidad a largo plazo incluido en el *Annual Report*.

b. Documentación de disolución
Nada más que lo requerido por el registro/normativa.

c. Bioequivalencia "in vivo"
No se requiere.

3. Documentación a completar

Annual Report (datos de estabilidad a largo plazo).

B. Cambios de nivel 2

1. Definición del nivel

Cambio en el tamaño de lote más allá de un factor de 10 veces el tamaño del lote piloto o biolote, cuando: 1) el equipo usado para producir los lotes test es del mismo diseño y principio de operación; 2) el lote es fabricado con completo cumplimiento de CGMP's; y 3) los mismos procedimientos normalizados de trabajo (PNTs o SOP's) y controles, así como la misma formulación y procedimientos de fabricación, se usan en los lotes test y en el de escala completa de producción.

2. Documentación del test

a. Documentación química
Requerimientos del registro/liberación según normas: notificación del cambio y presentación de los registros de lote actualizados.
Test de estabilidad: informe sobre un lote en estabilidad acelerada en tres meses y otro en estabilidad a largo plazo.

b. Documentación de disolución
Tests para caso B

c. Bioequivalencia "in vivo"
No se requiere.

3. Documentación a completar

Suplemento sobre los cambios efectuados; *Annual report* (datos de estabilidad a largo plazo).

4.3.- SUPAC – MR

Modified Release Solid Oral Dosage Forms

Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms
Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation – CMC 8 – Septiembre 1997

Esta norma la podemos encontrar completa en la web de la FDA.
Las indicaciones que aplicarían al tema que nos ocupa figuran en el apartado VI, Cambios en el tamaño de lote (cambios en escala).
La transcripción traducida sería:

VI. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE (CAMBIOS EN ESCALA)

Los cambios posteriores a la aprobación en el tamaño de un lote desde el tamaño del lote biológico de la escala fundamental / piloto a lotes de producción más grandes o más pequeños, exige la presentación de información adicional en la solicitud. La reducción en escala por debajo de las 100.000 unidades posológicas no está cubierta por esta guía. Se podrán realizar ajustes en los parámetros como tiempos de mezcla y velocidades para moldear el proceso a las características de equipos de mayor o menor escala. **Todos los aumentos en escala deberán ser debidamente validados y, donde haga falta, inspeccionados por el personal de la agencia correspondiente.**

A. Cambios de nivel 1

1. Definición de nivel

Cambio en tamaño de lote, hasta un factor de 10 veces el tamaño del lote biológico piloto Inclusive, donde:

1) los equipos utilizados para producir los lotes de prueba podrán variar en capacidad, pero tienen el mismo diseño y principios operativos;
2) los lotes se fabrican en pleno cumplimiento de las cGMP;
3) se utilizan los mismos procedimientos operativos normalizados (SOP) y controles, así como la misma formulación y procedimientos de fabricación en los lotes de prueba y los lotes de producción a plena escala.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química
Requisitos de liberación de la solicitud / el compendio para el producto. Notificación del cambio y presentación de los registros de lotes realizados actualizados en un informe anual.
Estabilidad: datos de estabilidad a plazo para el primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución
Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud / el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia
Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual (toda la información, incluyendo datos de estabilidad a largo plazo).

B. Cambios de nivel 2

1. Definición de nivel

Cambios en el tamaño del lote más allá de un factor de 10 veces el tamaño del lote biológico / piloto, donde:

1) los equipos utilizados para producir los lotes de prueba tienen el mismo diseño y principios operativos;
2) los lotes se fabrican en pleno cumplimiento de las cGMP;
3) se utilizan los mismos SOP y controles, así como la misma formulación y procedimientos de fabricación en los lotes de prueba y los lotes de producción a plena escala.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química
Requisitos de liberación de la solicitud / el compendio para el producto.
Notificación del cambio y presentación de registros de lotes actualizados.
Estabilidad: un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de cambios bajo realización y datos de estabilidad a largo plazo para el primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberán obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación retardada: además de los requisitos de liberación de la solicitud / el compendio, se deberán realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud / compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud / el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud / el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberán obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberán realizar estas pruebas de disolución usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o el lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: en presencia de una correlación *in vitro / in vivo* establecida, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (por ejemplo, sólo hace falta presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (el producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones para comparar los perfiles de disolución. Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (por ejemplo, para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Suplemento de cambios bajo realización (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada) e informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

Como resumen de la misma, adjuntamos la tabla de la propia norma:

LEVEL	CLASSIFICATION	CHANGE	TEST DOCUMENTATION	FILING DOCUMENTATION

4.4.- SUPAC – SS

Semisolid Dosage Forms

Guidance for Industry Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation – CMC 7 - Mayo 1997

También encontraremos esta norma completa en la web de la FDA, ya indicada.

En este caso, no hacemos más que nombrarla para que se conozca su existencia, pues no se aplicaría al tema que nos ocupa.

4.5.- SUPAC – TDS

Transdermal Delivery Systems

Esta norma sigue las pautas de las otras *guidelines* SUPAC que hemos visto hasta ahora con pocas particularidades. No son unas formas farmacéuticas con la difusión que tienen las vistas hasta ahora, y además no entraremos en detalles, más allá de nombrarla, por no aplicar al tema que nos ocupa.

Existen otras normativas aplicables aparte de las nombradas hasta ahora:

4.6.- ICH Q8

***Pharmaceutical development* de mayo de 2006**

Debemos incluirla entre las normativas de referencia por los aspectos que hemos destacado al hablar del nuevo enfoque de la validación de procesos.

4.7.- ICH Q9

Risk Analysis.

También detallado su alcance en la parte del nuevo enfoque de validación.

4.8.- CMC FDA

Guidance for Industry Drug Substance - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (DRAFT GUIDANCE) - Enero 2004

Pese a tratarse de un borrador, representaba el estado de pensamiento de la FDA para todos los aspectos relativos a un API, si bien a inicios de junio de 2006 ha sido retirada, dándose como motivo no estar alineado con la iniciativa de la FDA: **"cGMP for the 21st Century"** introducida en 2002. Aunque como referencia estaba la misma dirección de internet ya vista, en la actualidad no se encuentra en el sitio web de la FDA.

El capítulo de dicha norma que tendríamos que haber considerado especialmente sería el F:

F. Manufacturing Process Development (S.2.6)

En dicho capítulo se detallaba cómo debía hacerse la descripción del proceso de fabricación del API y de los cambios, así como de los controles y los estudios de estabilidad requeridos. Hacía énfasis en la necesidad de explicar las diferencias (si existieran) entre los lotes usados para los ensayos de estabilidad iniciales y los de producción.

Además de las normas que hemos visto, otras consideraciones que hemos de tener en cuenta en todo el proceso (en línea con la "*Guideline* de Validación de Proceso" de la FDA), es decir desde la síntesis y desarrollo de la sustancia activa, (ver GMP-ICH Q7a ya incluida en la parte 2 de las GMP Europeas de API's), pasando por el desarrollo farmacéutico del estudio de las formas de dosificación, cambios de escala a nivel de laboratorio a piloto y de piloto a escala industrial y por los estudios de biodisponibilidad, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, son las *Guidance for Industry PAT (Process Analytical Technology),* las cuales representan un marco regulatorio preparado por CDER (FDA) de innovación en el desarrollo farmacéutico, fabricación y garantía de calidad (QA) que vienen a integrar la garantía de calidad en todos los procesos.

Recordemos que la calidad se construye en el producto farmacéutico a través del conocimiento de:

- Objetivo terapéutico, pacientes, vía de administración y estudios farmacológicos, toxicológicos y farmacocinéticos de la sustancia de actividad terapéutica.
- Las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas características de la sustancia activa.
- Diseño de la forma de dosificación y selección de los componentes y tipo de acondicionamiento primario de acuerdo con los atributos de la forma de dosificación.
- Diseño de los procesos de fabricación utilizando principios de ingeniería, conocimientos de tecnología farmacéutica y físico-químicos y de garantía de calidad con objeto de asegurar que la calidad del producto final sea correcta y reproducible a través de todos los lotes fabricados y durante la vida media de éstos (plazo de validez).

5.- TRANSPOSICIÓN DE ESCALA

Aunque se trate de formas sólidas, en el caso de los pellets, no todos los conceptos que usaríamos en comprimidos se aplicarían siempre, pues en los procesos en que se parte de los núcleos inertes, el proceso de pelletización sería similar sólo a las últimas fases de la producción de los comprimidos recubiertos. Por tanto, en la transposición de escala, deberemos considerar el método de producción de pellets que empleemos con sus características específicas.

En el caso de los métodos por compresión, el de *scale-up* debe contemplar diferentes velocidades de producción en las que es esencial que se mantenga la misma unidad de volumen (en la compresión, se trataría de la matriz, que es la cavidad donde se realiza la compactación).

Los potenciales problemas de cambio de escala cuando una formulación pasa desde los ensayos de compresión en máquinas pequeñas a máquinas de alta velocidad, pueden eliminarse o al menos reducirse si en el desarrollo de la fórmula se han simulado adecuadamente todas las posibles condiciones de producción.

En cualquier caso, en la transferencia de un equipo a otro debemos controlar las propiedades físicas (densidad, dureza, energía utilizada en la compresión, etc.), así como la biodisponibilidad (por ejemplo, la velocidad de disolución, la cual puede venir afectada por la porosidad).

En el caso de los pellets, en cada uno de los métodos de producción revisados (pan coating, lecho fluido y extrusión-esferonización) deberemos fijar los parámetros críticos y así proceder a su validación, del modo en que ya hemos visto en un capítulo anterior de este libro.

6.- ESQUEMA DE PROCESOS DE FORMAS SÓLIDAS RECUBIERTAS

Para finalizar con este capítulo, se adjuntan unos esquemas de los procesos de fabricación de las formas sólidas recubiertas más habituales, que son:

- Comprimidos recubiertos
- Pellets

No se entra en otras formas farmacéuticas menos comunes, como podrían ser por ejemplo las cápsulas recubiertas.

Los cuadros pretenden mostrar de forma resumida el proceso productivo y los controles de proceso necesarios en la fase de desarrollo y en la de escalado e industrialización.

En el desarrollo farmacéutico se han de conocer muy bien las características tecnológicas de cada una de las fases y conocer adecuadamente cuáles son los puntos críticos de cada una de ellas, que deberemos evaluar mediante la realización del correspondiente análisis de riesgos según la metodología que nos solicita la ICH Q9.

La validación del proceso, que se debe realizar con métodos analíticos validados, debe demostrar siempre que el proceso es consistente en el tiempo y en cada uno de los lotes que se elaboran.

Aunque hemos visto en la parte inicial del capítulo la aproximación clásica a la validación y sus diferencias con el nuevo enfoque que se está implantando, debemos recordar que aún es obligatorio y conveniente realizar los clásicos tres lotes industriales para el registro, debiendo demostrarse que estos lotes cumplen con los requisitos de las ICH.

6.1.- COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En el caso de comprimidos recubiertos, existen 2 métodos principales para la elaboración de los comprimidos que después se recubrirán, también llamados núcleos:

- Compresión directa: siempre que la mezcla de los componentes de la fórmula tenga unas características que permitan directamente que se compriman sin más.
- Granulación: cuando previo al proceso de compresión se requiere granular para de esta forma mejorar la reología de la mezcla permitiendo entonces su compresión.
  A veces, antes se deben amasar los componentes, granulando posteriormente. La granulación puede ser por vía seca o vía húmeda.

En cuanto al proceso de recubrimiento, en función del tipo que se emplee tendremos 2 clases de comprimidos recubiertos:

- Grageas: se emplea azúcar para recubrir. Es el método que se utilizaba tradicionalmente.
- Comprimidos peliculados (en inglés *film coated*): se utilizan diferentes resinas en el recubrimiento.

FASE	ETAPA DEL PROCESO	CONTROL
1 MEZCLA DE COMPONENTES	PESADA MATERIAS PRIMAS	Análisis Materias Primas
	TAMIZACIÓN	Granulometria Fluidez
	MEZCLADO FINAL	Densidades Fluidez Densidad Homogeneidad de la mezcla Contenido en API
2 DOSIFICACIÓN	COMPRESION	Dimensiones Aspecto Uniformidad de pesos Homogeneidad de contenido Dureza Friabilidad Velocidad de disolución
3 RECUBRIMIENTO	RECUBRIMIENTO Con azúcares ➪ Grageado Con resinas ➪ *Film coating*	Friabilidad Velocidad de disgregación / disolución Uniformidad de masa Homogeneidad de contenido
4 ACONDICIONAMIENTO	PRIMARIO	CONTROL MATERIALES Envase primario Estuche Prospecto Accesorios Control lote y caducidad
	SECUNDARIO	CONTROL ACONDICIONAMIENTO Llenado de alvéolos Troquelado Estanqueidad Impresión lote y caducidad Control código de barras Caja y prospecto Control de peso estuche
5 ALMACENAMIENTO	CONSERVACIÓN EN ALMACÉN	Condiciones ambientales Status (situación analítica) Trazabilidad
6 DISTRIBUCIÓN	ENVÍO A CLIENTES	Trazabilidad Condiciones de transporte

Tabla a. Comprimidos recubiertos. Compresión directa

FASE	ETAPA DEL PROCESO	CONTROL
1 MEZCLA DE COMPONENTES	PESADA MATERIAS PRIMAS	Análisis materias primas
	MEZCLA COMPONENTES	Contenido API y/o excipiente Fluidez Densidad Humedad Granulometría
	GRANULACION Húmeda	Granulometría Fluidez Densidades Homogeneidad de contenido
	SECADO	Humedad residual
	TAMIZACION DEL GRANULADO	Granulometría Fluidez Densidades
	MEZCLADO FINAL	Fluidez Densidad Homogeneidad de la mezcla Contenido en principio activo
2 DOSIFICACIÓN	COMPRESION	Dimensiones Aspecto Uniformidad de pesos Homogeneidad de contenido Dureza Friabilidad Velocidad de disolución
3 RECUBRIMIENTO	RECUBRIMIENTO Con azúcares ⇨ Grageado Con resinas ⇨ Film coating	Friabilidad Velocidad de disgregación / disolución Uniformidad de masa Homogeneidad de contenido
4 ACONDICIONAMIENTO	PRIMARIO	CONTROL MATERIALES Envase primario Estuche Prospecto Accesorios Control lote y caducidad
	SECUNDARIO	CONTROL ACONDICIONAMIENTO Llenado de alvéolos Troquelado Estanqueidad Impresión lote y caducidad Control código de barras Caja y prospecto Control de peso estuche
5 ALMACENAMIENTO	CONSERVACIÓN EN ALMACÉN	Condiciones ambientales Status (situación analítica) Trazabilidad
6 DISTRIBUCIÓN	ENVÍO A CLIENTES	Trazabilidad Condiciones de transporte

Tabla b. Comprimidos recubiertos. Granulación húmeda

Aquí vemos los esquemas del proceso, tanto para comprimidos recubiertos con núcleos obtenidos por compresión directa (tabla a) como para los obtenidos por granulación (tabla b).

6.2.- PELLETS

En el caso de pellets, debemos diferenciar 2 tipos principales de fabricación en función de que el principio activo esté en el núcleo o fuera del mismo:

- **Principio activo en el núcleo:** el principio activo se halla en el propio núcleo y el método que se emplea para su producción es por extrusión – esferonización:
  Se parte de una mezcla de productos de forma análoga a como se realiza para un granulado. El principio activo puede incorporarse con los polvos o con la disolución aglutinante.
  Se extrusiona pasando el granulado húmedo por la máquina extrusionadora, procediendo posteriormente a la esferonización y al secado.
  En caso de que fuese un pellet no recubierto, se procedería a la dosificación en cápsulas o en sobres de alumino – alumino (complejo).
  Si se trata de pellets con recubrimiento, se puede utilizar una paila moderna, tipo Pan coating, o una máquina tipo lecho fluido (***fluid bed dryer***) de peletización por nebulización tipo Hütlin, Wurster etc., en donde se pulverizan los distintos polímeros con objeto de darle el recubrimiento adecuado: entérico, que protege el principio activo (como por ejemplo Omeprazol pellets), con una sola capa o con distintas capas poliméricas (Eudragits de diversos tipos, etilcelulosa y otros) que regulan la liberación del APi del pellet a lo largo del tránsito intestinales al tracto digestivo.
- **Principio activo en el recubrimiento:** se parte de un pellet inerte y se van poniendo capas tipo "cebolla" por nebulización en las que también se incorpora el principio activo.
  En función de los equipos empleados para realizar este recubrimiento diferenciamos entre pellets realizados en:

  - Pan coating
  - Lecho fluido

A continuación veremos los esquemas del proceso para la fabricación de los pellets que hemos comentado y de los controles que deben realizarse.

FASE	ETAPA DEL PROCESO	CONTROL
1 MEZCLA DE COMPONENTES	PESADA MATERIAS PRIMAS	Análisis materias primas
	MEZCLA COMPONENTES	Contenido API y/o excipiente Fluidez Densidad Humedad Granulometría
	GRANULACION Húmeda	Granulometría Fluidez Densidades Homogeneidad de contenido
2 PELLETIZACIÓN	EXTRUSIÓN	Granulometria Aspecto
	ESFERONIZACION-	
	SECADO	Humedad residual
	TAMIZACION	Fluidez Densidades
3 RECUBRIMIENTO (si procede)	RECUBRIMIENTO Con resinas ·:· *Film coating*	Velocidad de disolución Homogeneidad de contenido Perfil de disolución Humedad residual
4 DOSIFICACIÓN (si procede)	ENCAPSULADO	Dimensiones Aspecto Uniformidad de pesos Homogeneidad de contenido Velocidad de disolución
5 ACONDICIONAMIENTO	PRIMARIO	CONTROL MATERIALES Envase primario Estuche Prospecto Accesorios Control lote y caducidad
	SECUNDARIO	CONTROL ACONDICIONA-MIENTO Llenado de alvéolos Troquelado Estanqueidad Impresión lote y caducidad Control código de barras Caja y prospecto Control de peso estuche
6 ALMACENAMIENTO	CONSERVACIÓN EN ALMACÉN	Condiciones ambientales Status (situación analítica) Trazabilidad
7 DISTRIBUCIÓN	ENVÍO A CLIENTES	Trazabilidad Condiciones de transporte

Tabla c. Esquema del proceso de pellets Extrusión - esferonización

FASE	ETAPA DEL PROCESO	CONTROL
1 MEZCLA DE COMPONENTES	PESADA MATERIAS PRIMAS	Análisis materias primas
	- Pellets inertes - Componentes suspensión capa interna: o Principio Activo o Tamponante o Viscosizante o Talco - Componentes suspensión capa externa. o Eudragit o Sepifilm o Talco	
	PREPARACIÓN DE SUSPENSIÓN Capa Interna	Contenido PA y/o excipiente Densidad
2 RECUBRIMIENTO	PULVERIZACION SUSPENSIÓN SOBRE NÚCLEOS INERTES	Granulometría Fluidez Densidades Homogeneidad de contenido
	SECADO	Humedad residual
	TAMIZACION	Fluidez Densidades
	PREPARACIÓN DE SUSPENSIÓN Capa Externa	Densidad
	PULVERIZACION	Velocidad de disolución Homogeneidad de contenido Perfil de disolución
	SECADO	Humedad residual
	TAMIZACION	Fluidez Densidades Pesada
4 DOSIFICACIÓN (si procede)	ENCAPSULADO	Dimensiones Aspecto Uniformidad de pesos Homogeneidad de contenido Velocidad de disolución
5 ACONDICIONAMIENTO	PRIMARIO	CONTROL MATERIALES Envase primario Estuche Prospecto Accesorios Control lote y caducidad
	SECUNDARIO	CONTROL ACONDICIONAMIENTO Llenado de alvéolos Troquelado

[.../...]

FASE	ETAPA DEL PROCESO	CONTROL
5 ACONDICIONAMIENTO	SECUNDARIO	Estanqueidad Impresión lote y caducidad Control código de barras Caja y prospecto Control de peso estuche
6 ALMACENAMIENTO	CONSERVACION EN ALMACÉN	Condiciones ambientales Status (situación analítica) Trazabilidad
7 DISTRIBUCIÓN	ENVÍO A CLIENTES	Trazabilidad Condiciones de transporte

Tabla d. Esquema del proceso de pellets. Pan Coating / lecho fluido

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Ronald F. Tetzlaff. Richard E. Sheperd y Armand J Leblanc. "Pharmaceutical Technology". Marzo de 1993.

- FDA SUPAC – IR: "Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation CDER (Center for Drug Evaluation and Research)" – CMC 5 - Noviembre 1995

- FDA SUPAC – MR: "Guidance for Industry Modified Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, in vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation CDER (Center for Drug Evaluation and Research)" – CMC 8 – Septiembre 1997

- FDA SUPAC - SS. "Guidance for Industry Semisolid Dosage Forms - Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls. In Vitro Dissolution Testing, and in vivo Bioequivalence Documentation CDER (Center for Drug Evaluation and Research)" – CMC 7 - Mayo 1997.

- GMP Europeas. Anexo 15, Julio 2001 (Edicion española 2002).

- cGMP for the 21st Century. USFDA. 2002.

- CIRCULAR N: 05/2004. 2004

- FDA Guidance for Industry - "Drug Substance: Chemistry, Manufacturing and Controls Information". DRAFT GUIDANCE – CMC – Enero 2004

- Salazar Macian. R. "Curso Introducción al escalado e industrialización" Barcelona. Enero 2006.

- Salazar Macian. R. "Cualificación y Validacion. Elementos básicos de la Calidad y Productividad Industrial. Editor Ramon Salazar M., 1ª edición, Barcelona 2007.

- FDA Guidance for Industry – Process Validation. "General Principles and Practices".– Noviembre 2008.

TEMA 13A.- RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. APLICACIÓN A LAS FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS

Pérez Lozano, Pilar & Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción 411
2.- Consideraciones generales 413
2.1.- Causas de inestabilidad 414
2.2.- Incompatibilidades 416
2.3.- Estudios de formulación 416
2.4.- Función y utilización de los excipientes 418
3.- Estudios de desarrollo 420
3.1.- Sistemática de los estudios de desarrollo 421
3.2.- Clasificación de los estudios de estabilidad 422
3.3.- Programación de los estudios de estabilidad. Ensayos clínicos 422
3.4.- Desarrollo de los estudios de estabilidad 423
4.- Resumen del protocolo a seguir para cada lote en un programa de estabilidad 424
5.- Estudios de estabilidad. Aplicación a las formas farmacéuticas recubiertas. Consideraciones prácticas 424
5.1.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles 424
5.2.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes 425
6.- Aplicación de la validación en los estudios de estabilidad en formas de dosificación recubiertas 427
7.- Problemas de estabilidad en formas farmacéuticas recubiertas: diseño y aplicación del análisis de calidad y puntos críticos del diseño y del proceso 428
8.- Bibliografía 429

1.- INTRODUCCIÓN

Las "*Current GMP*", (Buenas Prácticas de Fabricación) en su primera edición de 1963, definían como objetivo principal "asegurar la calidad de los medicamentos de uso humano y veterinario mediante aplicación de normativas de calidad en los procesos de fabricación." Estas normativas, obligatorias en Estados Unidos enseguida tuvieron gran éxito y en Europa pronto se empezaron a aplicar. Después del largo camino recorrido, continúan estando vigentes, junto con otras normativas que se consideran complementarias que refuerzan la calidad de los medicamentos, ya desde la fase de síntesis. Hoy día, se ha de recordar que se han editado, como complemento de las GMP, las ICH Q7a (AP'Is), GLP (*Good Laboratoy Practices*), ICH Q8 (*Pharmaceutical Development*), ICHQ9 (HACCP, *Quality Risk Management*), GCP (*Good Clinical Practices*), PAT (*Pro-*

cess Analytical Thecnology), CQ (*Quality Control*) y las iCHQ10 (*Quality Management System*).

En el cuadro adjunto, se observa el dibujo, en donde se resalta el camino para realizar una gestión de calidad integral en la primera década del siglo XXI. (ver libro "Cualificación y validación", editor Ramon Salazar M.)

Figura 13A.1. Gestión de la calidad integral.

En los orígenes de las directrices farmacéuticas de la Comunidad Europea, hay varias referencias al estudio de la estabilidad. Por ejemplo, la directiva 65/65/EEC artículo 4 se refiere a la autorización de la comercialización de la especialidad. En estos documentos se citan el periodo o plazo de validez y precauciones de su almacenamiento.

Más información encontramos en el anexo de la directiva 75/318/EEC específicamente en la parte I, sección F, en donde se requieren los datos para "soportar" los ensayos llevados a cabo para determinar el periodo de validez propuesto por el solicitante o fabricante. Asimismo requiere particular atención la necesidad de orientar los estudios de estabilidad entre la posible interacción entre el principio activo y el contenedor.

Continúa diciendo que **para propósitos de registro,** los estudios de estabilidad han de ser llevados acabo con el fin de demostrar que el producto (medicamento) es suficientemente estable y asegurar que tendrá la calidad adecuada y permanecerá no tóxico y efectivo durante el periodo de validez solicitado por el fabricante.

Nosotros, especialistas en la fabricación de medicamentos, hemos de recordar que en el Universo, todo cambia, nada es constante (Heráclito, 500

años antes de Jesucristo), desde las más grandes y lejanas galaxias, hasta el más próximo y pequeño microorganismo.

Por consiguiente todo es inestable y todos tenemos un periodo de validez, lo que conlleva asimismo a intentar paliar en los humanos nuestro camino de vida, tomando medicamentos y a través de una alimentación lo menos tóxica para la salud.

Pues bien las autoridades sanitarias exigen la **calidad de los medicamentos,** lo que conlleva a seguir las normativas que hemos indicado en el desarrollo, fabricación y control para conseguir que cualquier medicamento sea estable, seguro y eficaz.

Para ello el investigador galénico tiene una gran ayuda con la lectura y seguimiento de las CTD "*Comun Thecnical Document*" documento indispensable para planificar, y desarrollar, un principio activo y un producto farmacéutico, hasta alcanzar los ensayos clínicos correspondientes y poder registrar aquel producto en medicamento.

Para terminar, el investigador, tecnólogo y especialista en cualquier disciplina ha de asegurar que, en cualquier actividad que desarrolle, el producto resultante ha de ser estable, en relación a los parámetros que aseguran que su actividad, física, fisicoquímica, farmacológica y toxicológica no varía, dentro de un plazo de validez limitado.

2.- CONSIDERACIONES GENERALES

El descubrimiento de que no es la dosis de sustancia activa administrada al enfermo la que determina el efecto medicinal o terapéutico de un medicamento, sino que es la cantidad de esta sustancia que alcanza la biofase (sobre los receptores), ha conducido al concepto de "biodisponibilidad", entendiendo por tal la posibilidad que tiene un principio activo de alcanzar el lugar de acción a la concentración pretendida. Dicha posibilidad está condicionada entre otros factores por:

- La cantidad de principio activo administrado.
- Las características farmacotécnicas de la forma farmacéutica.
  La evolución experimentada por la tecnología farmacéutica, especialmente en los últimos 40 años, en el sentido de introducir en las formulaciones farmacéuticas sustancias medicamentosas cada día más activas y más frágiles, ha traído consigo el actual criterio de considerar a todo medicamento como un sistema fisicoquímico de vida limitada.

Ciertamente el efecto terapéutico de un medicamento depende de numerosos factores, algunos objeto de estudio de la Biofarmacia y la Farmacocinética, pero los problemas de inestabilidad medicamentosa se presentan fundamentalmente sobre los dos aspectos citados.

Es evidente, pues, que la expresión de estabilidad de un medicamento debe aludir tanto a la cantidad de principio activo que contiene como a las demás características farmacotécnicas de la forma farmacéutica.

En efecto, poco afortunada sería la definición del estado de conservación de un medicamento diciendo de él únicamente que contiene un 95% de la cantidad inicial de principio activo, si alguna de sus características farmacotécnicas (por ejemplo la velocidad de disgregación y perfil de disolución tratándose de comprimidos, la temperatura de fusión tratándose de supositorios, etc.) se hubiera alterado de tal forma que llegara a impedir la cesión de gran parte del producto acabado.

La estabilidad de las fórmulas farmacéuticas ha preocupado a los elaboradores de éstas desde los primeros tiempos de su comercialización como especialidades. Esta preocupación nacida de consideraciones éticas y legales ante el deseo de mantener la forma de dosificación con su máximo de actividad terapéutica durante el período de su existencia en el mercado, condujo al desarrollo de métodos para efectuar predicciones de estabilidad de los medicamentos, esto es, conocer de antemano el estado de alteración de un medicamento después de transcurrir un dilatado período de tiempo desde el momento de su elaboración. Como consecuencia de lo expuesto, toda predicción de estabilidad debe atender tanto a la degradación de los principios activos como a la alteración de las características fisicoquímicas de la forma farmacéutica. Hoy día las autoridades sanitarias y de acuerdo con la ICH (*International Conference on Harmonisation*) exigen para registro de una especialidad farmacéutica que los estudios de estabilidad se hagan también a la temperatura de 25 °C y 65% HR y durante todo el tiempo que permanecerá en el mercado.

2.1.- CAUSAS DE INESTABILIDAD

Se acostumbra a distinguir tres tipos primarios de inestabilidad:

- **Química**
- **Física**
- **Biológica**

Las reacciones químicas que tienen lugar en preparaciones farmacéuticas determinantes de la inestabilidad son frecuentemente complejas a causa de la multitud de componentes y sus posibles interacciones. Si bien para los fines exclusivos de la predicción de tiempos de vida no es estrictamente necesario conocer los mecanismos de las reacciones de degradación de medicamentos, sí es preciso un exacto conocimiento de los mismos cuando lo que se pretende es aumentar la estabilidad química de una formulación determinada.

Por ello deben conocerse las reacciones involucradas en un proceso de descomposición de un principio activo lo más profundamente posible.

Las reacciones químicas que con más frecuencia se presentan en la inestabilidad medicamentosa son: hidrólisis, oxidación, reducción, racemificación, fotolisis y reacciones bioquímicas.

En relación a la inestabilidad física de la forma farmacéutica, podemos análogamente enumerar los fenómenos de degradación física más frecuentes en medicamentos:

a. Rotura de emulsiones, floculación, sedimentación, crecimiento de cristales, cambios en la facilidad de resuspensión.
b. Transformaciones polimórficas.
c. Solvatación.
d. Cambios en el perfil de disolución
e. Color y viscosidad.
f. Interacción entre el preparado y su envase (sorción, permeación, filtración, cesión de sustancias concomitantes).

Hay que tener en cuenta que un cambio en una propiedad física afecta frecuentemente a otras propiedades físicas: por ejemplo, una variación en el tamaño o forma de las partículas en una suspensión provoca diferencias en su conducta reológica, en el mantenimiento de las partículas en suspensión, en el grado de solubilidad, en la facilidad de resuspensión y en último término en la disponibilidad fisiológica.

En resumen, las causas de alteración física, química o biológica que presentan los medicamentos, muchas de ellas comunes a los tres tipos de inestabilidad, son:

- Incompatibilidades (físicas y químicas de los componentes).
- Desarrollo microbiano.
- Humedad.
- Temperatura.
- Oxígeno y otros gases atmosféricos.
- Luz y otras radiaciones.
- El transporte.
- Otras causas menores.
- El envase comercial.

Las diferentes causas de Inestabilidad aparecen o se introducen en el medicamento en alguna de las tres etapas de su vida:

- Formulación
- Fabricación
- Conservación

Las incompatibilidades son consecuencia de una formulación Incorrecta, la humedad es generalmente consecuencia de una manufactura no controlada y durante la conservación puede actuar la temperatura si aquélla tiene lugar en ambiente excesivamente caluroso.

Lo importante será producir medicamentos con estabilidad o inestabilidad conocida de antemano, atribuyéndoles, si procede, una fecha de caducidad. La homogeneidad **entre los diversos lotes de una especialidad farmacéutica es, en consecuencia, de importancia capital y se consigue en gran parte merced a los controles con que cuenta la fabricación actual de medicamentos y sobre todo en aplicar una gestión integral desde las fases de I+D, desarrollo farmacéutico, validación del proceso a nivel de planta piloto e industrial etc., con el objetivo principal de conocer en cada una de las fases operativas los puntos críticos.**

En este apartado, se revisan las citadas causas de inestabilidad examinando para cada una de ellas sus orígenes, los efectos físicos, químicos y biológicos que son capaces de producir, los métodos experimentales utilizados para estudiarla o para evaluar su influencia y las posibilidades de eliminarla o de disminuir su acción.

2.2.- INCOMPATIBILIDADES

Cuando la coexistencia de dos materias primas, principios activos o excipientes, en una formulación ocasiona por interacción de ambas la alteración más o menos rápida de las características farmacotécnicas del medicamento, de la cantidad de principio activo o, en definitiva, de la actividad terapéutica, se dice que dichas sustancias son incompatibles. En estabilidad de medicamentos se consideran las incompatibilidades fisicoquímicas, no las farmacológicas, cuyo estudio cae fuera de nuestro objetivo.

Se acostumbra a clasificar las incompatibilidades en físicas y químicas, aun reconociendo que las fronteras entre ambas no pueden estar bien definidas; serán incompatibilidades físicas las que se evidencian por un cambio del estado físico del medicamento: precipitaciones, alteraciones del color, variaciones de la viscosidad, separación de dos fases líquidas, etc; las incompatibilidades químicas son más sutiles y consistirían en la alteración de las moléculas por hidrólisis, oxidación y otros mecanismos, sin alteración aparente de las características físicas del medicamento.

En cualquier caso conviene reservar el término incompatibilidad para significar la interacción fisicoquímica de dos o más componentes del medicamento; el término inestabilidad es más amplio e incluye la influencia de un elemento extraño al medicamento, como el oxígeno o la humedad ambientales, luz, impurezas que pueden estar presentes en algunas materias primas, etc; una incompatibilidad es siempre causa de inestabilidad.

2.3.- ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

La primera parte del desarrollo farmacéutico de toda nueva especialidad farmacéutica es su formulación. Es en esta etapa cuando deben considerarse de-

tenidamente todas las posibilidades de incompatibilidad, aunque son tantas estas posibilidades que ni el más avezado formulador puede evitar el estudio experimental de la estabilidad en etapas posteriores del desarrollo. En ocasiones, una incompatibilidad puede deducirse de las propiedades físicas de los componentes o químicas de los grupos funcionales de las moléculas respectivas. Así, pueden constituir incompatibilidad las asociaciones de:

A.-Sustancias de carácter ácido con sustancias de carácter alcalino: la simple formación de una sal transcurre muchas veces sin cambio apreciable en el aspecto de la mezcla, pero puede modificar la solubilidad y la biodisponibilidad del principio activo.
Como sustancias de carácter ácido deben considerarse no solamente las que contienen grupos carboxilo (R-COOH) o sulfónico (R-SO3H), sino también todas aquellas que contienen hidrógeno protonizable con más dificultad como el oxhidrilo enólico (R-C(OH)=CR'R''), las sales de ácido mineral fuerte y base orgánica débil, etc. Como sustancias de carácter alcalino hay que considerar a las sales de base mineral fuerte y ácido orgánico débil (estearato de magnesio), o las que contienen grupos amínicos primario, secundario o terciario u otras bases nitrogenadas como hidrazinas y heterociclos nitrogenados, etc.
Como ejemplos de incompatibilidades ácido-base pueden citarse la del ácido esteárico con treinta y dos aminas, la del clorhidrato de lidocaína con ciclobutirol sódico, la del fenobarbital con bases xánticas como cafeína y teofilina y el estearato magnésico con acetilsalicílico.

B.-Sustancias de naturaleza catiónica con sustancias de entidad aniónica: las sustancias ionizables en las que uno de los iones tenga un peso molecular medio o elevado son, por regla general, incompatibles con las sustancias ionizables cuyo ión de peso molecular elevado es el de signo opuesto, por formar compuestos insolubles. Buenos ejemplos de este tipo de incompatibilidad se encuentran entre los detergentes: los denominados aniónicos (haluros de tetralquilamonio) son incompatibles con los catiónicos (alquilsulfatos).

C.-Sustancias oxidantes con sustancias de carácter reductor: en este tipo de incompatibilidad existe alteración química de los componentes que comporta una pérdida de actividad terapéutica.
Son oxidantes todos los cuerpos que puedan ceder oxígeno como óxidos metálicos (ZnO, Fe2O3) y los que pueden aceptar hidrógeno con facilidad como las quinonas (vitamina K, carbazocromo). Como grupos funcionales reductores deben considerarse a todos los capaces de aceptar oxígeno o ceder hidrógeno con facilidad como el doble y triple enlace, especialmente en sistemas conjugados (vitamina A), el grupo tiol (R-SH) (cisteína, metimazol), el grupo carbonilo (R-CHO) (azúcares reductores), el grupo amínico en algunos anillos aromáticos (Ar-NH2) (anestésicos locales), etc.
Una incompatibilidad clásica de este grupo la constituyen la vitamina A y el óxido de zinc, de formulación tan frecuente en pomadas.

D.-Las aminas primarias e hidrazinas con sustancias conteniendo grupos carbonilo: la formación de bases de Schiff (R-N=CH-R') o de hidrazonas (R-NH-

N=CH-R') es causa frecuente de incompatibilidad incluso en formulaciones sólidas. Incompatibilidades de este grupo se observan entre aminoácidos y aldosas, entre el sulfato de anfetamina y la dextrosa, etc.

E.- Sustancias fácilmente hidrolizables con compuestos de carácter ácido o alcalino: sabiendo que la hidrólisis puede ser catalizada por ácidos o álcalis, no es de extrañar que la asociación de ésteres (R-COO-R') o de amidas (R-CO-NH-R') con sustancias capaces de ceder o de aceptar protones conduzca a la descomposición de aquellos grupos funcionales. Esta incompatibilidad se presenta incluso en formas sólidas como comprimidos, en los que la humedad propia no actuaría si no estuviera presente un álcali o un ácido. Es sabido, por ejemplo, que el ácido acetilsalicílico es considerablemente más estable en presencia de excipientes neutros como almidón y talco que alcalinos como bicarbonato sódico y estearato de magnesio.

F.- Dos sustancias de bajo punto de fusión: la formación de eutécticos puede ser causa de inestabilidad en formas sólidas, al formar mezclas líquidas a la temperatura ambiente. La manteca de cacao, por ejemplo, debe sustituirse por otras masas de punto de fusión más elevado al preparar supositorios con timol u otros principios activos de bajo punto de fusión.

Si bien en algunas ocasiones al formular es posible vislumbrar una incompatibilidad, muchas veces no puede predecirse el comportamiento mutuo de dos sustancias; aun pensando en posibilidades de transesterificación, formación de complejos, etc, escapan al examen incompatibilidades que sólo se descubren al efectuar las comprobaciones experimentales pertinentes; también ocurre el caso contrario de que dos sustancias potencialmente incompatibles se muestren en la práctica mutuamente estables.

En este apartado, vale la pena citar el **ERROR como factor crítico de calidad, que en realidad es muchas veces causante de la inestabilidad, como se deduce en la figura 13A.2.**

2.4.- FUNCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS EXCIPIENTES

La función y utilización de un excipiente en una formulación dependerá de muchos factores, tales como:

- **Propiedades fisicoquímicas.**
- **Concentración del excipiente en la formulación y en relación al principio activo.**
- **Función del excipiente en el proceso de formulación.**
- **Tipo de forma de dosificación.**
- **Propiedades fisicoquímicas del producto terminado.**
- **Facilidad de manipulación a escala industrial.**
- **Precio.**

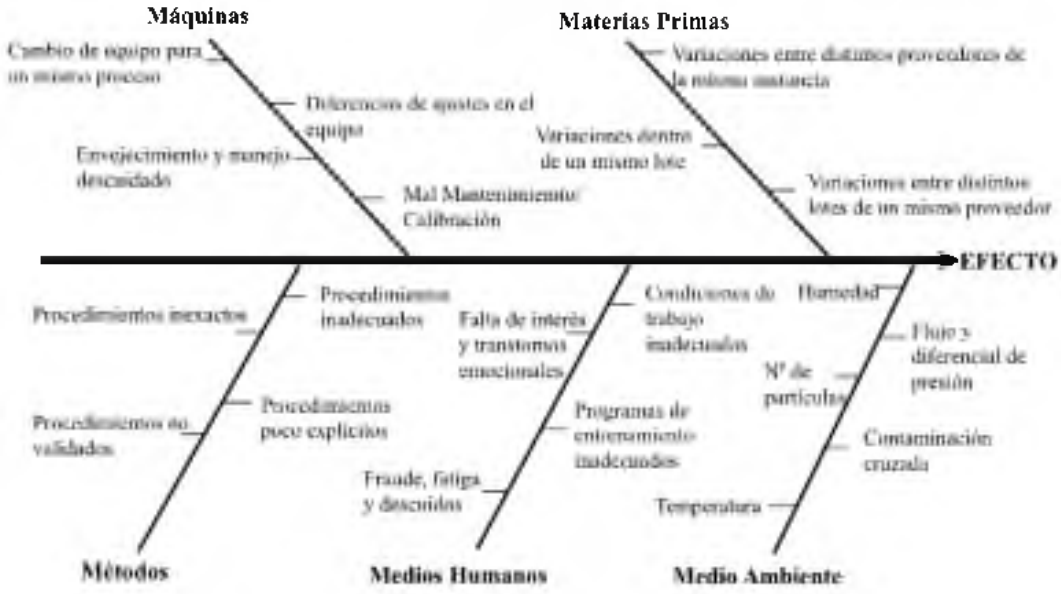


Figura 13A.2. Causas de error más frecuentes que influyen en la calidad en la industria farmacéutica (5).

Un excipiente ideal no debe estar en mayor proporción que la necesaria para producir el efecto deseado. En principio no ha de interferir con la biodisponibilidad o efectividad terapéutica de la forma de dosificación, o en casos especiales la ha de facilitar. Asimismo no ha de interferir en el método de análisis y ha de facilitar el cumplimiento de los ensayos farmacotécnicos exigidos por las farmacopeas.

Ellos pueden ejercer profunda influencia sobre la estabilidad del producto terminado, sobre el perfil de biodisponibilidad y sobre la facilidad de fabricación del producto. Por ello, las características principales de los excipientes necesitan ser establecidas, sobre todo, en cuanto a su funcionalidad en la formulación de los diferentes tipos de formas de dosificación.

Funcionalidad: con el fin de fabricar cualquier producto terminado, con calidad consistente y fiable, es necesaria la estandarización de los materiales primarios (excipientes o ingredientes en general), la aceptación de su utilización por las autoridades sanitarias y la amplia aceptación por los formuladores tecnológicos de la industria farmacéutica.

El ensayo de velocidad de disolución es de singular importancia en las formas farmacéuticas sólidas. El objetivo primario en el desarrollo farmacéutico de una sustancia medicamentosa es asegurar que se cumpla este ensayo y desde luego que haya una correspondencia entre este parámetro y los ensayos de biodisponibilidad. Por ello en los estudios de estabilidad, ya en la fase de preformulación, hemos de conocer las características fisicoquímicas del prin-

cipio activo que vamos a formular y cabe resaltar los parámetros denominados en ocasiones biofarmacéuticos:

- solubilidad y velocidad de disolución
- coeficiente de reparto (lípidos-agua)
- estabilidad y/o degradación en fluidos fisiológico
- susceptibilidad de inactivación metabólica
- mecanismos de transporte a través de membranas biológicas que nos asegurarán una absorción y biodisponibilidad adecuada y por tanto la posibilidad de que la sustancia medicamentosa, una vez liberada de la forma de dosificación, sea absorbida en el organismo y alcance los niveles plasmáticos suficientes para llegar a la "célula diana" receptora, con el consiguiente efecto terapéutico.

Por tanto, todos los esfuerzos del investigador tecnológico-galénico están orientados a conseguir que la forma de dosificación estudiada sea un sistema fisicoquímico en equilibrio entre el principio activo y los excipientes lo más estable posible, y al decir estable, se han de considerar también las características farmacéuticas de este sistema. Por esto en las formas farmacéuticas sólidas, la constancia en el perfil de la velocidad de disolución con el tiempo es un factor de estabilidad importantísimo y sobre todo en las formas sólidas recubiertas gastrorresistentes, y dentro de ellas las de Extens Release, debido a que las membranas poliméricas que llevan pueden sufrir un envejecimiento que provoca una disminución en el perfil de liberación, disminuyendo en consecuencia su eficacia terapéutica.

Por consiguiente será imprescindible conocer el "rol" o función de todos los ingredientes y excipientes en la formulación estudiada con objeto de conseguir una forma de dosificación lo más estable posible.

Asimismo se ha de conocer en el diagrama de control de proceso cuáles son los puntos críticos en cada una de las fases del proceso con objeto de paliar o enmendar la posible inestabilidad.

3.- ESTUDIOS DE DESARROLLO

En los cuadros siguientes, se aprecian los estudios que se han de realizar de una manera sistemática para llegar a obtener una forma de dosificación y una especialidad farmacéutica con los mejores adjetivos de calidad, seguridad y eficacia.

Se ha de tener en cuenta que es un largo camino y en su estudio se busca el camino crítico que nos ha de permitir y facilitar obtener aquellos objetivos con el menor tiempo posible.

Estos estudios de desarrollo, que vienen recogidos sistematizados en las figuras de este apartado, nos orientan en relación a los estudios experimentales que hemos de realizar para un nuevo registro.

Estos estudios han de responder a las exigencias del *Common Thecnical Document for the Registratión of Pharmaeuticals for human use: Quality-M4Q* (R1); *Quality Overall Summary of Module 2; Module 3: Quality* y responder a cada uno de sus apartados (en el tema 21 de Normativas, se recogen las actividades del módulo 3 del CTD).

En relación a los estudios de estabilidad, se han de seguir las *guidelines* "ICH Q1E, Evaluation of stability Data" (*London 20 february* 2003) en donde se resumen las actividades necesarias para llevar a cabo los estudios de estabilidad.

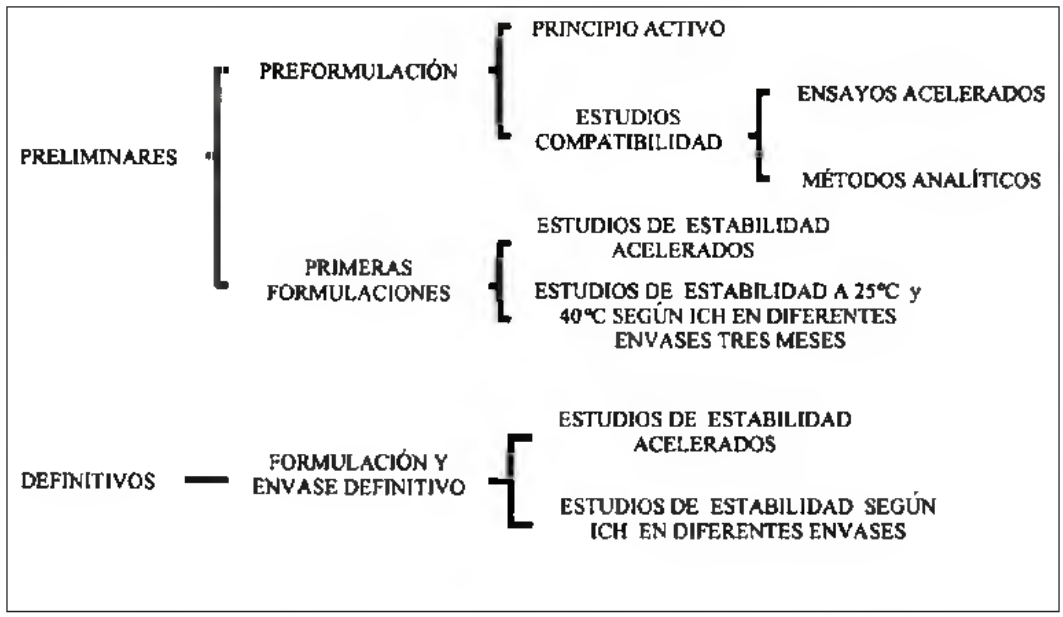
3.1- SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS DE DESARROLLO

- **Estudios de preformulación:**
  - **Características físico-químicas del principio activo**
  - **Características físico-químicas de los excipientes**
  - **Estudios de compatibilidad entre principio activo/s y excipientes**
  - **Estudio de los materiales de acondicionamiento primario**
- **Estudios de formulación:**
  - **Estudio de la tecnología de fabricación**
  - **Metódica analítica**
  - **Optimización de la fórmula de dosificación elegida**
  - **Estudios de estabilidad con distintos materiales de acondicionamiento primario**
- **Biodisponibilidad y farmacocinética**
- **Planta piloto**
  - **Transposición de escala**
  - **Preparación y estudios de validación y estabilidad de tres lotes para registro.**
  - **Preparación de lotes para ensayos clínicos.**
- **Fabricación industrial**
  - **Transposición de escala**
  - **Validación del proceso (elaboración y acondicionamiento)**
  - **Estudios de estabilidad de los tres primeros lotes industriales**

Cuadro 3.1

3.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Cuadro 3.2



3.3.- PROGRAMACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. ENSAYOS CLÍNICOS

1- Preformulación y compatibilidad con excipientes.
2- Formulaciones previas. Fase clínica I: tolerancia, farmacocinética.
3- Estudios de optimización. Fase clínica II: eficacia terapéutica, dosis, efectos secundarios.
4- Formulación definitiva. Fase clínica III: tolerancia, pauta de dosificación, interacciones...
5- Especialidad en el mercado. Fase clínica IV: estudios de farmacovigilancia
6- Cambio de formulación.

Cuadro 3.3

Cuadro 3.4. Desarrollo de los estudios de estabilidad

En el cuadro anterior, se observa la importancia que tienen en el desarrollo farmacéutico los estudios de estabilidad; tanto es así, que se puede decir que son la base del éxito para llegar a conseguir un medicamento con calidad.

4.- RESUMEN DEL PROTOCOLO A SEGUIR PARA CADA LOTE EN UN PROGRAMA DE ESTABILIDAD

Formulación nº
Dosis
Tipo de envase
Tamaño del lote
Nº lote principio activo y nº de análisis
Nº de compartimentos de estabilidad
Tiempos de extracción de las muestras
Cantidad de muestras necesarias para todo el estudio de estabilidad
Método de análisis del principio activo
Método de análisis de las impurezas
Método de análisis de los excipientes
Características farmacotécnicas de la forma farmacéutica en estudio
Registro de los datos.

5.- ESTUDIOS DE ESTABILIDAD. APLICACIÓN A LAS FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

En el capítulo 1 de este libro, se definen y clasifican los distintos tipos de formas farmacéuticas sólidas recubiertas.

Se dividen en:

1.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles
2.- Formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes

5.1.- FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS GASTROSOLUBLES

Los estudios de estabilidad de las formas farmacéuticas recubiertas gastrosolubles seguirán en general las ICH Q8 y en especial las *guidelines* ICH Q 1E (ICH step 5) generales para formas sólidas, pues el único elemento diferencial que tienen en su formulación en relación a las otras formas sólidas es que llevan una cubierta inerte protectora por ejemplo en el comprimido, cuya función es proteger el núcleo frente a agentes externos y enmascara al mismo tiempo el mal sabor.

Los parámetros más significativos y de acuerdo también con farmacopea europea son:

Características farmacotécnicas

Aspecto, color, olor. Tiempo de disgregación. Humedad, tamaño, uniformidad de masa y perfil de disolución

Características fisicoquímicas

pH, contenido en principio activo y productos de degradación, uniformidad de contenido.

Por lo tanto, se puede deducir fácilmente que el desarrollo farmacéutico y los estudios de estabilidad de estos tipos de formas de dosificación recubiertas gastrosolubles serán los mismos que las formas farmacéuticas no recubiertas.

5.2.- FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS GASTRORRESISTENTES

Estas formas de dosificación también se llaman en general formas de dosificación orales de liberación modificada o sistemas orales de liberación controlada. Pueden ser comprimidos, minicomprimidos, granulados y minigranulados, cápsulas, etc.

Son adecuadas en los siguientes casos:

1º.- El principio activo es sensible al jugo gástrico
2º.- Protección de la mucosa gástrica al principio activo
3º.- Liberación selectiva del principio activo en el tracto gastrointestinal

Por ello la clasificación, según diversos autores es la siguiente:

A.- Formas farmacéuticas de liberación retardada (*Delayed release*)
B.- Formas farmacéuticas de liberación modificada/regulada (*Extens release*)

A.- Formas farmacéuticas de liberación retardada (*Delayed release*)

Son comprimidos, granulados y minigranulados (también denominados pellets), recubiertos de una cubierta polimérica resistente al jugo gástrico que liberan el principio activo en el intestino.

Según las características físicas y químicas del polimero utilizado, el principio activo se liberará a un pH determinado del tacto gastrointestinal.

Un medicamento de acción retard es un medicamento en donde la acción terapéutica es idéntica a una acción clásica pero el principio de actuar tiene un cierto periodo de latencia (retraso).

Los parámetros más significativos y de acuerdo también con farmacopea europea son:

Características farmacotécnicas

Aspecto, color, olor. Tiempo de disgregación. Humedad, tamaño y uniformidad de masa

Características fisicoquímicas

pH, contenido en principio activo y productos de degradación. Uniformidad de contenido y perfil de disolución

De aquí deducimos que es la cubierta gastrorresistente el elemento diferencial que hemos de tener en cuenta en los estudios de estabilidad. Mejor dicho, hemos de conocer las características físico-químicas de la cubierta, y por tanto se han de realizar estudios de incompatibilidad con los otros excipientes.

Todo ello conlleva a que según el tipo de membrana utilizado, tendremos un perfil de disolución diferente.

Las membranas poliméricas más conocidas son las de Eudragit, derivadas del ácido acrílico y metacrílico. Según el tipo de membrana puede ser pH independiente o no, de manera que el tecnólogo puede escoger el pH en donde se disuelva el polímero y se libere el principio activo para obtener la máxima eficacia terapéutica. Existen diversos tipos de Eudragit – Evonik, que son recomendados por Evonik, según el perfil deseado de disolución. Como ejemplo podemos citar Eudragit RS y Eudragit RL y Eudragit NE30D.

Otros polímeros, de gran seguridad y estabilidad, son los derivados celulosicos (etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, etc.)

Hoy día se utilizan en su mayor parte derivados poliméricos hidrosolubles, conocidos por sus marcas comerciales con objeto de trabajar en las mejores condiciones climáticas para los operarios/as y expulsar menor contaminación orgánica a la atmósfera.

B.- Formas farmacéuticas de liberación modificada / regulada (*Extens release*)

Dentro de esta clasificación, podemos incluir las formas farmacéuticas denominadas "Delayed Release", de liberación retardada, y "Extens Release", o de acción sostenida, que se pueden obtener por distintas formas de elaboración, tales como comprimidos con sistema OROS (Oral Osmotic Sistem) o pellets que pueden llevar el principio activo en el núcleo o en la cubierta.

En el tipo de pellets de granulación-esferonizacción a menudo elaborado el núcleo, se colocan en un Wurster, tipo Glatt o Hüttlin, para nebulizar (pulverizar) la membrana gastrorresIstente, que puede ser Eudragit L30 D 55 (contiene un 30% en sólidos),de la casa Evonik, o de etil celulosa hidrodispersable.

En la aplicación de los polímeros de Eudragit, la nebulización de la membrana sobre los núcleos se ha de hacer a temperaturas bajas. Según la casa

Evonik, en el esprayado de la membrana, el producto no ha de alcanzar la temperatura de 29º, ya que en caso contrario, no se produce una coalescencia adecuada.

La capa de etilcelulosa plastificada que se utiliza también en productos de ER (Extens Release) puede formar una película flexible y cubrir más homogéneamente la superficie de la capa subyacente sobre la que se aplica que si utilizamos etilcelulosa.

La capa de etilcelulosa plastificada se puede obtener mediante la aplicación de una dispersión de etilcelulosa a la que se añade un plastificante, o bien se puede emplear una dispersión de etilcelulosa plastificada comercial, que ya contiene el plastificante.

En el caso de emplear una dispersión de etilcelulosa ya plastificada, se puede utilizar el producto denominado SURELEASE de la compañía COLORCON, que consiste en una dispersión acuosa amoniacal, a pH alcalino, de etilcelulosa plastificada con triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y ácido oleico. Dicho producto se puede emplear directamente o diluido con agua para la deposición de la capa de etilcelulosa sobre la capa protectora intermedia que protege el núcleo.

La ventaja que tiene la etilcelulosa y derivados sobre los Eudagit es que no es necesario trabajar a temperaturas bajas durante la fase de esprayado. Se ha de recordar que la membrana de etilcelulosa es pH independiente, lo que administrado el comprimido o los pellets, el principio activo se empieza a liberar a partir del jugo gástrico de forma constante a través de la membrana durante el tracto gastrointestinal.

Siempre, durante el desarrollo, hemos de asegurar que haya un espesor mínimo de estas membranas sobre el núcleo y que durante la fase de curado a nivel industrial se mantenga la membrana entera. Por ello se ha de hacer una validación del proceso a nivel de planta piloto y a continuación un ***scale up*** a nivel industrial para asegurar el proceso en relación a sus parámetros críticos como es la dispersión de la membrana, así como el procedimiento del curado (envejecimiento de la membrana), que tiene por objeto asegurar que el perfil de disolución sea constante, igual o bioequivalente en cada uno de los lotes industriales que se fabriquen.

6.- APLICACIÓN DE LA VALIDACIÓN EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN FORMAS DE DOSIFICACIÓN RECUBIERTAS

Se propone al estudiar el diseño, desarrollo y fabricación de una forma de dosificación recubierta en el proceso de validación de cada fase (producto intermedio) introducir el estudio de estabilidad acelerada del producto de acuerdo con los resultados analíticos correspondientes de la fase.

De manera que se introduce en el estudio de la validación, la estabilidad de cada fase como una fase más dentro del desarrollo del proceso y por tanto se

ha de analizar cada una de fases del diagrama funcional, poniendo el producto intermedio a los ensayos de estabilidad de acuerdo con las ICH.

Es decir, en el proceso validación de las formas sólidas, es conveniente realizar estos estudios paralelos para asegurar que el proceso sea estable en cada una de sus fases.

Lo que estamos aconsejando es que se utilice el proceso de validación como una actividad básica en el estudio de estabilidad de las formas de dosificación sólidas orales en general, ya que podremos detectar más fácilmente los puntos críticos del proceso.

Si se trata de formas farmacéuticas recubiertas gastrorresistentes y/o de *Extens-Release*, es conveniente en el proceso de validación asegurar y normalizar el proceso de curado, ya que es fundamental para la estabilidad de la membrana/s, pues asegura que el perfil de disolución no varíe con el tiempo.

7.- PROBLEMAS DE ESTABILIDAD EN FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS: DISEÑO Y APLICACIÓN DEL ANÁLISIS DE CALIDAD Y PUNTOS CRÍTICOS DEL DISEÑO Y DEL PROCESO

En el desarrollo farmacéutico, se ha demostrado que cada una de las actividades que realizamos ha de ir acompañada de los respectivos estudios de estabilidad, lo que nos asegura que aquel producto, cuando salga al mercado farmacéutico, cumplirá con los atributos de calidad, seguridad y eficacia.

También el especialista ha de hacer un estudio del diseño de la forma de dosificación que va ha emprender y estudiar el análisis de riesgos, en relación a cada uno de los componentes y a las distintas metodologías que se intentan aplicar y en especial conocer a priori los puntos críticos del proceso en cada una de las fases.

Por tanto, es aconsejable siempre realizar un estudio bibliográfico de las características del API y de la forma de dosificación que vamos a desarrollar. No hemos de olvidar en el estudio bibliográfico conocer bien los productos paralelos que existen en el mercado y asimismo conocer las exigencias / normativas de las autoridades españolas y europeas, incluso de la FDA, en relación a la nueva forma de dosificación.

Una de las formas de dosificación más difíciles que tenemos para conservar la estabilidad es aquella en la que intervienen polímeros, en especial los parches transdérmicos y los polímeros que colocamos en los pellets y comprimidos para obtener productos de liberación modificada o de *Extens release*.

Por ello, y como decíamos en el párrafo anterior, se ha de validar el proceso y obtener en la fase correspondiente un producto intermedio que sea estable.

Se ha de recordar que si no se normaliza adecuadamente el curado de la membrana, sea en un parche transdermico, comprimido o pellet recubierto de liberación modificada, nos encontraremos al cabo de poco tiempo con que el

perfil de liberación del principio activo habrá disminuido cuantitativamente y por tanto disminuirá la eficacia terapéutica del medicamento.

No se ha de olvidar la inestabilidad que puede provocar la temperatura durante la fase de nebulización de un pellet sobre el principio activo, así como la humedad del producto terminado. En general, el control de humedad es básico seguirlo durante el control de proceso. Se realiza en una balanza termogravimétrica en donde se pueden aplicar distintos programas de tiempo y de temperatura. Normalmente se realiza un estudio paralelo entre el método de control de humedad en el proceso y en el producto terminado. Los valores de humedad que se pueden aceptar para estas formas de dosificación son:

Control de proceso: < 1.5%
Producto terminado < 2%

Sin embargo, se recomienda que el contenido de humedad sea lo mas bajo posible.

En el control de humedad se ha de tener la precaución que se pulverice el producto en un mortero, pasar por un tamiz fino (0,1 mm) y pesar el polvo en la misma balanza y esperar el tiempo previsto a una temperatura determinada y a peso constante.

Es esencial tener validados todos los métodos analíticos que se utilicen en el control de proceso y producto terminado (ver tema 19) y sobre todo es esencial validar el personal.

La experiencia indica que más del 80% de los errores que se detectan en la industria farmacéutica son debidos a errores humanos.

En el tema 20 de este libro, María Ángeles Muñoz detalla las normativas a seguir en el desarrollo y estudios de estabilidad de las formas farmacéuticas recubiertas de liberación retardada y de liberación prolongada.

La biblia para un especialista en tecnología farmacéutica es conocer el origen, el porqué, para qué, cómo y cuándo, pero siempre todos los estudios se han de planificar, programar y trabajar sistemáticamente.

8.- BIBLIOGRAFÍA

- CPMP/QWP7604796: Quality of Modified Release Products A) Oral Solid Dosage Forms B) Transdermal Dosage Forms.

- "Coated Pharmaceutical dosage forms": Bauer& Lehman& Osterwald & Rothgang. Editado por Medpharma Scientific publishers. 1998

- CPMP/ICH/2736/99: Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of new drug substances and producte

- "Gestión de la calidad en la fabricación y control de Medicamentos". Editor Ramon Salazar. Barcelona 2001 Tema 4- exigencias de las autoridades sanitarias en el control de la estabilidad de medicamentos. normas internacionales. Autores: Ramon Salazar & José María Suñé Negre.

- Common Thecnical Document for the Registration of Pharmaeuticals for human use: Quality-M4Q (R1): Quality Overall Summary of Module 2; Module 3. Quality.

- *Guidelines* "ICH Q1E. Evaluation of stability Data" (London 20 february 2003).

- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004)

- CPMP/ICH/2736/99 Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of new drug substances and products

TEMA 13B.- ESTUDIO DE POLÍMEROS DE EUDRAGIT. PROPIEDADES. SU APLICACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. EJEMPLOS PRÁCTICOS

Palacín Moreno, Javier & Salazar Macian, Ramon

1.- Resumen 432
2.- Introducción 432
3.- Características de los polímeros metal-acrílicos y acrílicos 435
3.1.- Descripción y manufactura de poli(*meta*)crilatos 435
3.2.- La masa molecular 439
3.3.- *Glass Transition Temperature* (TG) 439
3.4.- *Minimum Film-Forming Temperature* (MFT/MFFT) (temperatura mínima de formación del film) 440
4.- Clasificación y uso comercial 442
5.- Principales consideraciones en la utilización de Eudragit polímeros 444
5.1- Preparación de la suspensión a pulverizar 444
5.2.- Contenido de sólidos 445
5.3.- Aparatos de agitación y homogenización 445
5.4.- Estabilidad de la suspensión a pulverizar 445
5.5.- Temperatura del producto como parámetro principal en lecho fluido 446
5.6.- Velocidad de pulverizado 446
5.7.- Tratamiento después del recubrimiento de la membrana (*Post Coating Treatment*) 447
5.8.- Curado (*Curing*) 447
5.9.- Medidas *Antitacking* (antiaglomerantes) 448
5.10.- Recubrimientos multicapas (*Multilayer Coatings*) 448
5.11.- Combinaciones de polímeros de Eudragit 449
5.11.1.- Combinaciones compatibles 449
5.11.2.- Eudragit en combinación con otros polímeros 449
5.12.- Productos que mejoran la permeabilidad 449
5.13.- Parámetros básicos en el recubrimiento 450
6.- Formulaciones básicas para Sustained - release. Ejemplos de recubrimientos entéricos y con Eudragit RS y RL 451
6.1.- Formulaciones entéricas 451
6.2.- Polímeros pH - dependientes para matrices Sustained - Release 451
6.3.- Formulaciones con Eudragit RS y RL 30 D 452
6.3.1.- Ejemplos 453
7.- Resumen y conclusiones 458
8.- Bibliografía 458

1.- RESUMEN

En el capítulo 13A, tratamos en primer lugar de una revisión general de los estudios de estabilidad y a continuación de los problemas especiales de las formas farmacéuticas de liberación modificada abordando el problema de la inestabilidad del perfil de disolución de pellets y comprimidos, debido en parte a un mal curado de las membranas.

En el tema 13B, estudiamos las propiedades de los polímeros Eudragit, de la empresa Evonik, en parte también porque ofrecen un mejor abanico de polímeros, desde los que disgregan a un pH ácido en el estómago hasta los que liberan el producto a nivel del colon.

Se considera esencial un buen conocimiento de los polímeros que se van a utilizar en el desarrollo, con el propósito de obtener un producto con mayor fiabilidad y mejor eficacia terapéutica.

Por otra parte, no se ha de olvidar que una forma de dosificación es un sistema físico-químico inestable, lo cual quiere decir que ha de existir un equilibrio entre todos sus componentes.

En el tema 13B estudiamos el conocimiento en profundidad de los polímeros de Eudragit con objeto de poder elegir para una determinada forma de dosificación el mejor polímero que ofrezca la liberación del principio activo en el objetivo diana y al mismo tiempo asegurar que no exista incompatibilidad entre los componentes, y sobre todo que no se altere el perfil de disolución en el tiempo.

Hemos de dar las gracias a la empresa Evonik por la facilidad que nos ha dado en permitir utilizar las diapositivas que aquí se exponen, extraídas de los diversos trabajos que realizan.

2.- INTRODUCCIÓN

En este libro se intenta hacer un estudio monográfico de todo el abanico actual de las formas farmacéuticas recubiertas, abarcando la fabricación y control de las más utilizadas, más seguras y eficaces.

Hace muchos años que las formas recubiertas se utilizan para proteger el principio activo del mal sabor, de la humedad exterior, de la incompatilidad entre granulados diferentes, etc. (ver figura 13B.1).

Figura 13B.1.

En el tema 2 de este libro, se hace una revisión de la tecnología del recubrimiento, en donde los Dres. JR. Ticó y Montserrat Miñarro describen de manera general los distintos tipos de técnicas utilizadas en el recubrimiento de formas farmacéuticas y los polímeros que se utilizan, derivados de celulosa, de etilcelulosa, de Eudragit, con ejemplos de formulaciones.

Gracias al desarrollo tecnológico de los polímeros en general, existen en el mercado distintas marcas comerciales que ayudan al especialista en tecnología farmacéutica **no sólo a obtener formas de dosificación gastrorresistentes y su liberación a nivel del tracto intestinal** (ejemplo clásico son los pellets y comprimidos de Omeprazol salvando la barrera gástrica, **ver figura 13B.2** sino también a facilitar al API el tránsito en el sistema digestivo, de acuerdo con el pH a lo largo del sistema gastrointestinal **(figura 13B.3).**

Figura 13B.2.

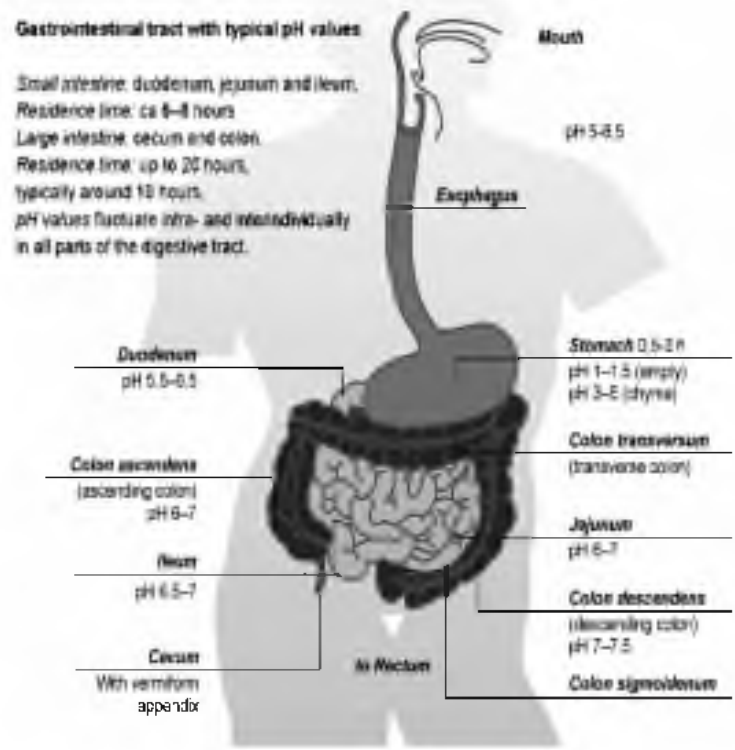


Figura 13B.3.

De esta manera, hace unos 10 años que varias empresas fabricantes de polímeros están facilitando al mercado farmacéutico nuevos tipos con distintas cualidades que han proporcionado y proporcionan formas de dosificación con liberación modificada que permiten liberar el principio activo en distintas ventanas del tracto intestinal, por lo que los galénicos tenemos más y mejores armas para curar las enfermedades gastrointestinales. Hoy día están de actualidad aquellos polímeros que permiten liberar la sustancia medicamentosa a nivel de colon.

En nuestro estudio, nos limitamos a estudiar los polímeros de Eudragit, por considerar que están llevando un gran esfuerzo en el desarrollo de polímeros de aplicación en la industria farmacéutica. Y por qué no decirlo, son los más conocidos.

En las próximas figuras observamos otros ejemplos de funcionalidad específicos.

Funcional III

– Liberación sostenida del principio activo

• Comprimidos matriciales
Compresión directa o granulación húmeda

• Recubrimiento de partículas pequeñas
Cápsulas o comprimidos disgregable

• Recubrimieno de pellets
Cápsulas o comprimidos disgregables

Figura 13B.4.

Beneficios estratégicos de los recubrimientos funcionales

Extensión de la patente: *Life Cycle Management*

**Nuevas formas de dosificación;
mejor aceptación por parte del paciente**

**Incremento de la efectividad del principio activo
a través de una mejor farmacocinética**

Potenciación de la marca e imagen de un fármaco

Figura 13B.5.

3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS POLÍMEROS METAL-ACRÍLICOS Y ACRÍLICOS

Son ampliamente utilizados como formadores filmógenos para recubrir formas de dosificación sólidas. Mientras que los derivados celulósicos son principalmente empleados para recubrimientos inespecíficos, los *polimetacrilatos* se emplean para recubrimientos farmacéuticos funcionales. Además se emplean como formadores de matrices en todas las técnicas de granulación así como en la compresión directa.

3.1.- DESCRIPCIÓN Y MANUFACTURA DE POLI(*META*)CRILATOS

Los polímeros de metacrilico y copolímeros se obtienen por síntesis a partir de la polimerización de radicales libres.

De esta manera las cadenas poliméricas se forman por reacción de derivados de acrilatos y metacrilatos.

Las propiedades funcionales de los copolímeros metacrílicos y de los polímeros se pueden ajustar por adición de monómeros, que se incorporan por procedimientos estáticos. La reacción de polimerización se realiza con solventes en bulk, suspensión o emulsión.

Las variaciones en la longitud de la cadena se obtienen normalmente por reacciones de transferencia. De esta manera, la descripción de la masa molecular es uno de los mejores caminos para caracterizar estos polímeros.

En las figuras 13B.6 y 13B.7 se observa la reacción en cadena de crecimiento a partir de distintos monómeros, conteniendo un radical libre. En la figura 13B.7 termina la reacción en cadena debido a una recombinación de los radicales libres, seguido de una "disproportionation".

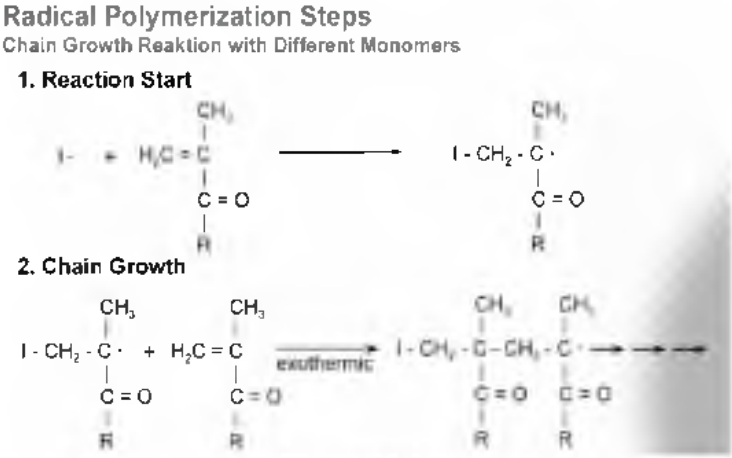


Figura 13B.6.

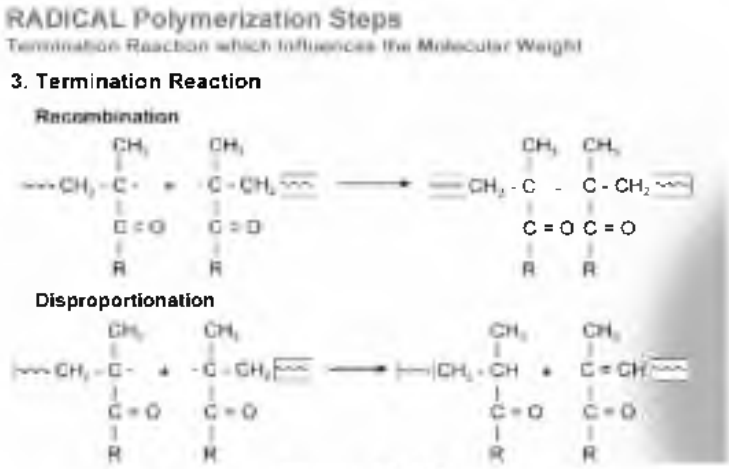


Figura 13B.7.

Estos mecanismos se pueden dirigir y así se obtienen compuestos de distintos pesos moleculares, que tendrán distintas propiedades físicas.

A su vez, estos compuestos se pueden obtener por el denominado proceso *Bulk polymeritation* (Fig 13B.8) o por el proceso *via emulsion polymerization* (figura 13B.9). En el proceso de fabricación descrito en las figuras respectivas de una manera general es conveniente fijarse en que se obtienen polímeros de tipo orgánico y de dispersiones acuosas, de mayor uso cada día por su indudable ventaja en relación a que no llevan prácticamente disolventes orgánicos y por tanto no existe peligro de inflamación durante el proceso de recubrimiento. Aparte, las autoridades sanitarias cada día son más exigentes con aquellos productos que utilizan disolventes orgánicos para el recubrimiento (ver tema 1), en especial debido a que contaminan el medio ambiente y añadiremos son potencialmente tóxicos cuando superan los niveles permitidos por la farmacopea y / o las ICH *guidelines*.

Cabe señalar que con estos métodos se pueden fabricar suspensiones de pulverización acuosas que cada vez más se están utilizando en la industria farmacéutica:

Por vía de proceso *Bulk polymerization*, se obtienen los Eudragit RS 30 D y RL 30 D, de gran aplicación en productos de liberación sostenida como se puede ver en los ejemplos. La utilización en distintas proporciones en la suspensión o dispersión polimérica facilita una liberación más o menos rápida del principio activo en el colon.

Por vía de *emulsion polymerization* destacamos los Eudragit NF 30 D, L30D-55 y FS-30D, en donde Eudragit NF 30D se utiliza en sistemas matriciales en comprimidos y en pellets con núcleo matricial en donde se coloca el principio activo y a menudo junto con polímeros hidrofílicos. Un ejemplo es la patente estadounidense de Salofalk.

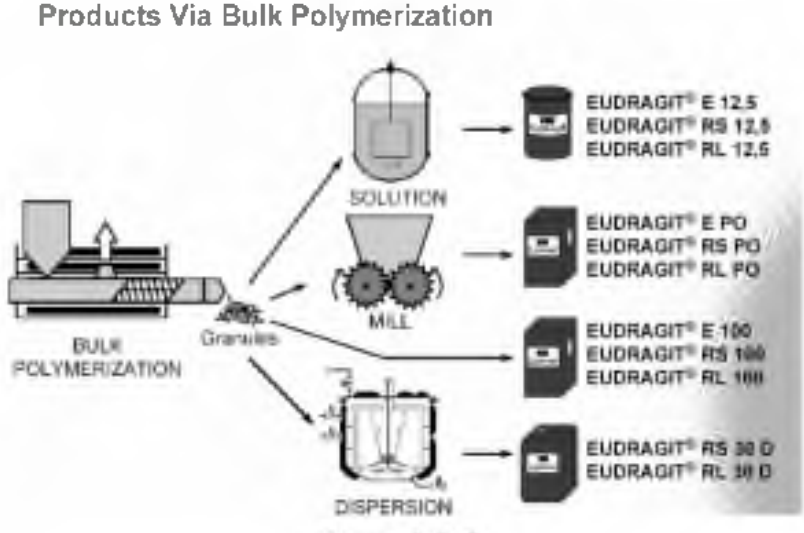


Figura 13B.8.

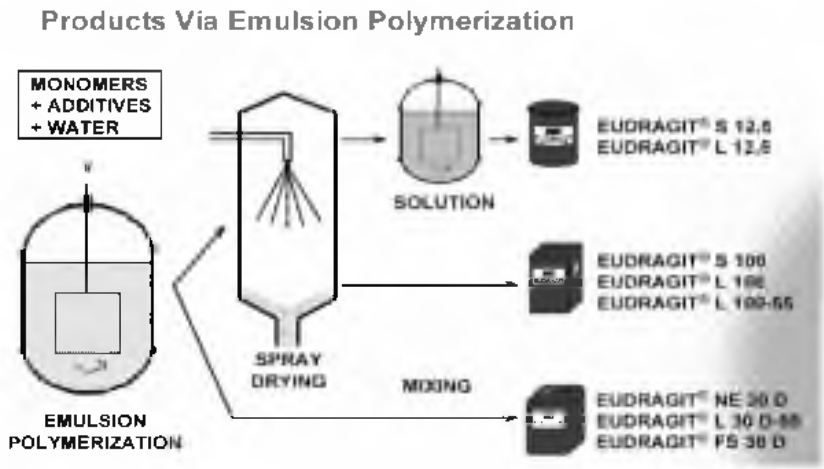


Figura 13B.9.

En relación al Eudragit L30D-55 es componente de formulaciones entéricas que se acostumbra a utilizar en los pellets de Omeprazol, lansoprazol etc.

El Eudragit FS-30 D se utiliza en diversas formulaciones entéricas pH dependientes y en concreto es un polímero que se utiliza en la capa más externa de pellets y comprimidos en una proporción, sobre un 20%, sobre el núcleo a recubrir. Es un polímero pH dependiente que se solubiliza a partir de un pH 7.0 -7.2; Observar los valores que tiene el sistema gastrointestinal, en donde a partir de pH determinados se pueden utilizar polímeros Eudragit distintos **(figuras 13B.3 y 13B.16).**

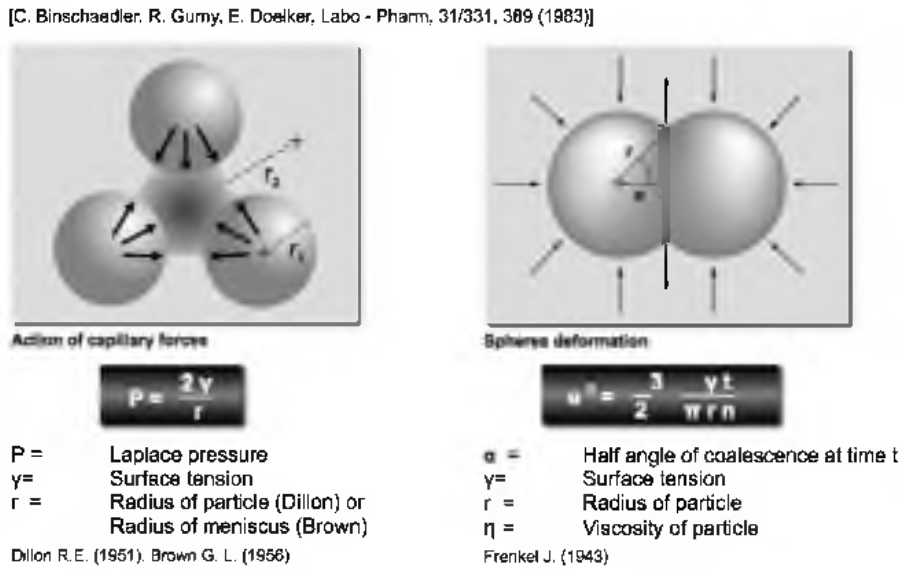


Figura 13B.10.

3.2.- LA MASA MOLECULAR

Usualmente es descrita por su valor medio. El método de determinación es complicado y existen pocos métodos absolutos tales como el de "light scattering", pero es muy laborioso de aplicar, por lo que se utiliza muy poco.

La medida de la viscosidad es fácil de realizar y se determina por su valor medio y es una especificación característica de estos polímeros.

De particular Interés es la distribución de la masa molecular. Para este ensayo se utilizan el método de Gel Permeation (GPC) o el de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

Ambos métodos requieren la separación y detección de los polímeros disueltos de acuerdo a su volumen hidrodinámico en el gel de transporte (***carrier gel***). La distribución de la masa molecular se calcula calibrando polímeros de conocida masa molecular. Sin embargo la medida de la masa molecular a los polímeros de Eudragit por cromatografía de permeabilidad en el gel (GPC) es difícil debido a interacciones iónicas entre los grupos funcionales.

3.3.- *GLASS TRANSITION TEMPERATURE (TG)*

La temperatura de transición sólida (*Glass Transition Temperature*) es un factor que describe las propiedades físicas de los polímeros:

Sobre un nivel macroscópico se observa y describe la solidificación de un polímero anisotrópico fundido. A nivel molecular, se combina la solidificación interna del movimiento molecular.

Cuando un polímero es calentado en estado helado (solidificado) pasa más allá de su rango de viscosidad de flujo. Inicialmente debido a esto, aparece movimiento en las cadenas laterales, seguido de movimientos en la cadena principal y en la escala móvil, por lo que se produce un cambio en el calor específico.

Un método estándar para determinar la *glass transition temperature* (temperatura de transición sólida) es el DSC diferencial *Scanning calorimetry*, en el cual el cambio de temperatura se mide como una función de la velocidad de calentamiento frente a una referencia patrón.

La determinación de este parámetro tiene gran importancia por ejemplo para la formación del film, proceso de fusión (***melt processing***) y almacenaje de las formas de dosificación terminada. Plastificantes, disolventes o disolventes residuales (incluyendo agua) que actúan usualmente como plastificantes, normalmente causan una reducción en la temperatura de transición sólida, por lo cual se ha de tener en cuenta en la aplicación de las formulaciones. El más común de los plastificantes los polímeros de Eudragit es el trietil citrato (TEC).

3.4.- *MINIMUM FILM-FORMING TEMPERATURE* (MFT/MFFT) (TEMPERATURA MÍNIMA DE FORMACIÓN DEL FILM)

Para poder formar un film, el polímero de la cadena debe ser móvil. La formación de films normalmente se produce a partir de una solución o dispersión, pero también se obtiene de polímeros fundidos, por pulverizado o por procesos de extrusión.

El mecanismo de la formación de un film de una solución es diferente al de una dispersión.

La formación de un film de una solución se debe a la evaporación del disolvente, de manera que las cadenas del polímero se mueven más cerca cada vez hasta que entran en contacto y se forma el film (Figura 13B.10). El efecto plastificante del disolvente es normalmente suficiente para obtener elasticidad en la formación del film sin que éste se rompa (*cracking*). En ambos casos, se pueden añadir plastificantes para mejorar las propiedades filmógenas del polímero.

La temperatura a la cual se forma el film es la temperatura mínima de formación-film (MFT/MFTT), y es característica de las dispersiones acuosas. Naturalmente, puede estar influenciada por adición de plastificantes.

Es importante conocer o ajustar el mínimo *film–forming temperature*, de las formulaciones filmógenas, debido a que hace posible establecer la temperatura de proceso del film. (Coating, membrana polimérica.)

Como regla, la temperatura del producto debe estar al menos 10, o mejor 20 °C por encima del MFT/MFTT. En la práctica significa que a menudo la MFT tiene que reducirse por adición de plastificantes. La elección de plastificantes depende de su efectividad y de su influencia sobre la permeabilidad del film polimérico resultante.

Un ejemplo de la influencia de plastificantes sobre el mínimo *film-forming temperature* de Eudragit L30D- 55 se puede ver en la **Figura 13B.11),** donde muestra que el Trietil citrato es recomendado como un efectivo plastificante para la utilización de este Eudragit.

En la tabla 1, se recogen los valores de MFT/MFFT de los principales tipos de Eudragtit dispersión, que nos han de ayudar para escoger el mejor plastificante para este producto.

Es de interés observar que por ejemplo en los tipos Eudragit RL 30 D y RS 30 D el valor de MFT es de 40 y 45 °C aproximadamente, lo que quiere decir que la temperatura del producto para una correcta formación del film tendría que ser de entre 0 - 5 °C.

Para ello debemos utilizar un plastificante, por ejemplo TEC (en un 20% sobre polímero seco), que nos baja la MFT en este rango. (ver figura 13B.11).

Eudragit Dispersión	MFT (ºC)
Eudragit L30 D-55	Aprox 25
Eudragit FS 30 D	Aprox 14
Eudragit RL 30 D	Aprox 40
Eudragit RS 30D	Aprox 45
Eudragit NE 30D	Aprox 5
Eudragit NM 30 D	Aprox 5

Tabla 1: Valores MFT/MFFT de dispersiones de Eudragit

Nota.- Se ha de tener en cuenta que todos los tipos de Eudragit que llevan la D son dispersiones acuosas

Estabilidad térmica

El método de fusión-extrusión, para obtener formas de dosificación sólidas, ha experimentado un incremento en estos últimos años.

Los polímeros polimetacrilatos de Eudragit, por sus propiedades termoplásticos, en principio son adecuados para su aplicación

El factor de integridad térmica es tan importante como los ingredientes activos de la formulación que se han de mezclar con los polímeros.

Los niveles de estabilidad térmica, en función de la temperatura y tiempo, pueden examinarse por determinación termogravimétrica y si es necesario se pueden identificar por combinación de espectroscopia de masas.

Estos ensayos demuestran que la reacción de despolimerización ocurre a temperaturas superiores a 250 °C. incluso a temperaturas más bajas, se produce degradación de los grupos funcionales en las cadenas laterales.

En trabajos de Evonik, sobre polímeros de Eudragit, se demuestra que diferentes polímeros presentan una estabilidad térmica muy buena frente a fenómenos de extrusión a temperaturas de entre 150 y 200 °C, presentando solamente un 1% de daños en los grupos funcionales.

Ello viene a demostrar qué Eudragit polímeros son adecuados para formulaciones que se elaboren por el método de fusión –extrusión (melt-extrusion). Sin embargo se ha de señalar que en la mayor parte de las formulaciones es conveniente poner plastificantes.

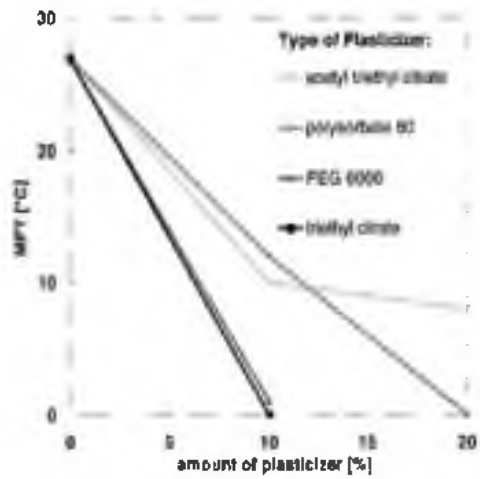


Figure 4: Influence of plasticizers on the MFT/ MFFT of EUDRAGIT® L 30 D-55

Figura 13B.11.

4.- CLASIFICACIÓN Y USO COMERCIAL

En las figuras 13B.12, 13B.13 y 13B.14 se puede observar que Eudragit, ofrece diferentes posibilidades de los distintos tipos Eudragit para utilizar en:

1°.- Formulaciones de liberación sostenida (*sustained release formulations*), también conocidas como Extended Release
2°.- Recubrimientos entéricos (*enteric coatings*)
3°.- Recubrimientos protectores (*protective coatings*)
4°.- Para enmascaramiento de malos sabores (*taste-masking*)

Figura 13B.12.

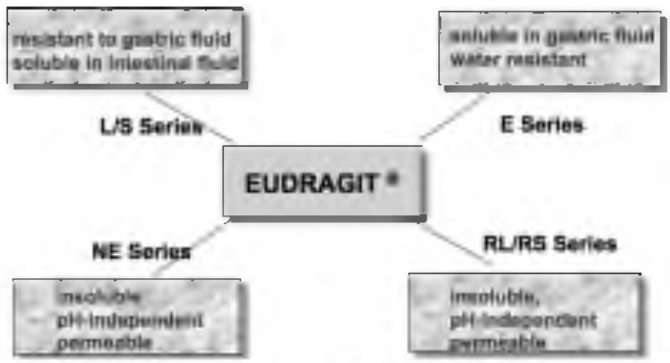


Figura 13B.13.

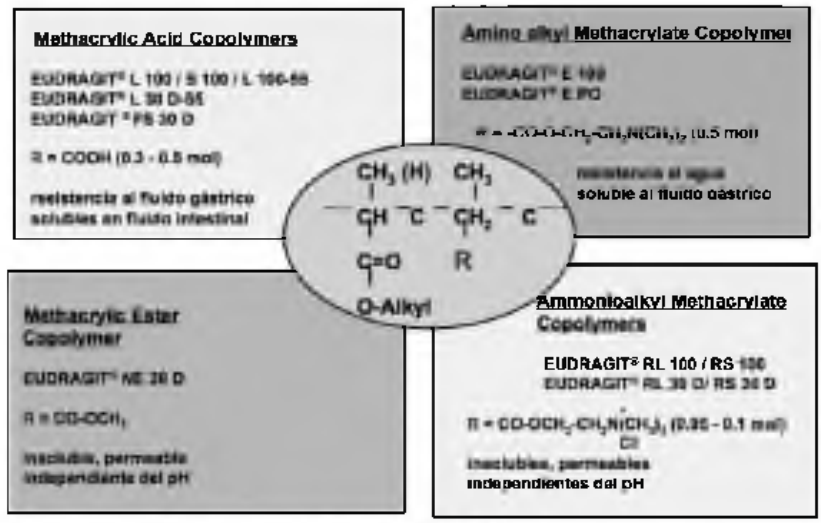


Figura 13B.14.

Todos ellos se utilizan en una extensa gama de productos farmacéuticos, tales como antibióticos, cardiovasculares, antiinflamatorios, gastrointestinales y antidiabéticos. En la figura 13B.15, se observa que representan más del 75% del mercado farmacéutico.

De ellos, tenemos las siguientes series:

1º. Eudragit E, solubles en el fluido gástrico y resistentes al agua
Los Eudragit E químicamente son aminoalkilmetacrilatocopolímeros
2º. Eudragit LS, resistentes al jugo gástrico y solubles en el fluido intestinal
Los Eudragit LS químicamente son metacrilic acid copolímeros
3º. Eudraagit RL-RS, insolubles, pH-independientes, permeables
Los Eudragit RL-RS químicamente son aminoalkilmetacrilatocopolímeros

4º. Eudragit NE, insolubles, pH independientes, permeables
Los Eudragit NE, quimicamente son metacrilic ester copolímeros

En la figura 13B.16 se observan los Eudragit a utlizar / recomendados, según el pH gastrointestinal.

EUDRAGIT® Proven Applications Major Therapeutic Categories

Antibiotics / Antivira drugs
Cardiovascular drugs
Anti-inflammatory / Metabolic drugs
Gastro-intestinal drugs
Anti-diabetic drugs

Figura 13B.15.

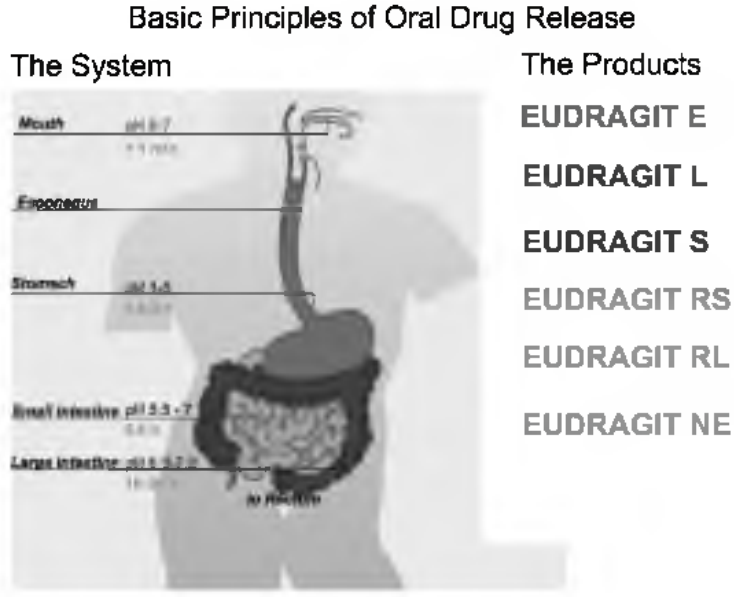


Figura 13B.16.

5.- PRINCIPALES CONSIDERACIONES EN LA UTILIZACIÓN DE EUDRAGIT POLÍMEROS

5.1- PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN A PULVERIZAR

Como regla general, los excipientes se prepararan separadamente de la solución o dispersión del polímero y se vierten en la solución / dispersión paso a paso.

La preparación de suspensiones orgánicas o acuosas para sprayar se preparan de la misma manera:

1º.- Verter el diluente en un ***container*** y añadir los otros excipientes, incluyendo los plastificantes, a medida que se homogeniza
2º.-Pesar el Eudragit líquido en otro ***container*** y añadir cualquier estabilizador que se requiera (sólo en dispersiones acuosas)
3º.- Finalmente verter el excipiente suspensión en el Eudragit mientras se agita suavemente

5.2.- CONTENIDO DE SÓLIDOS

En general las formulaciones hidrodispersables deben tener un contenido en sólidos entre 15-25%, mientras que las formulaciones Eudragit E PO se ajustan entre un 15-20%.

Mayor contenido en sólidos requiere un buen control del proceso del coating (recubrimiento), con el fin de garantizar una buena formación del film.

Las formulaciones orgánicas basadas en acetona, 2-propanol y etanol deben diluirse en un contenido en sólidos del 6-10%. Concentraciones mayores aumentan la viscosidad, lo cual afectaría al proceso de coating (de formación de la membrana).

5.3.- APARATOS DE AGITACIÓN Y HOMOGENIZACIÓN

Para la preparación de suspensiones a pulverizar, es recomendable homogeneizar los excipientes con un sistema rotor / stator, por ejemplo, Ultra Turrax, Silverson y molinos coloidales, con el fin de desaglomerar y suspender los excipientes sólidos.

Agitadores de hélice o parecidos no dispersan suficiente las partículas, con lo que pueden aparecer superficies rugosas durante el proceso de recubrimiento (formación de la membrana) y en caso de llevar pigmentos sólidos, aparecen coloraciones heterogéneas en la superficie del producto.

Para prevenir la sedimentación en suspensiones a pulverizar, se debe agitar continuamente durante el proceso de coating (recubrimiento), con agitadores convencionales (hélice por ejemplo), evitando otros de mayor fuerza. **Se ha de procurar agitar suavemente para evitar la formación de espuma que dificulta en cualquier caso una buena dosificación al pulverizar la suspensión y así mismo evita el coagulado de las dispersiones acuosas, muy sensibles a las fuerzas de cizallamiento.**

5.4.- ESTABILIDAD DE LA SUSPENSIÓN A PULVERIZAR

Preparada la suspensión a pulverizar, debe utilizarse dentro de las 24 horas después de su preparación, especialmente en las suspensiones acuosas, donde existe el riesgo de una contaminación microbiológica.

No obstante, puede evaluarse más tiempo de almacenaje, en cada caso individual. Un riesgo adicional, en los sistemas acuosos poliméricos, al almacenarlos más tiempo, es que puede producirse una inestabilidad física, que cambie las propiedades físicas del coating –de la membrana de recubrimiento- y /o problemas de obstrucción en la pistola de pulverización. **Asimismo, se ha de tener en cuenta la viscosidad y el pH, que pueden variar en parte debido a la posible degradación del principio activo, que muchas veces se coloca en la dispersión. Por lo tanto se aconseja estudiar la estabilidad física de la suspensión a pulverizar, con el fin de asegurar la estabilidad del recubrimiento.**

5.5.- TEMPERATURA DEL PRODUCTO COMO PARÁMETRO PRINCIPAL EN LECHO FLUIDO

La temperatura del producto recomendada en procesos acuosos de coating de polímeros de Eudragit es de 25-35 y para procesos orgánicos entre 20-30 °C. A temperaturas más altas, especialmente en combinación de turbulencias, pueden aparecer defectos de pulverizado, debido a que las partículas incorporadas en el coating provocan aparición de microcanales y aumenta la permeabilidad de la membrana. Las formulaciones orgánicas en particular son más sensibles y no es aconsejable aumentar estas temperaturas.

No se ha de olvidar que la membrana debe estar correctamente colocada, sin fisuras, y que un defecto en la membrana provocará un perfil de disolución distinto y por tanto una disminución o anulación del efecto terapéutico deseado.

5.6.- VELOCIDAD DE PULVERIZADO

Se recomienda empezar el pulverizado a una velocidad más baja que durante el proceso.

Para muchos sustratos es útil empezar a una velocidad del 75% de la velocidad de pulverizado usual, independientemente de si el proceso responde a una formulación orgánica o acuosa.

Después de 30-60 minutos, la velocidad de pulverizado puede incrementarse a la velocidad usual del proceso.

Demasiada velocidad de pulverizado puede causar humedecimiento (***over-wetting***), con tendencia a apelmazarse los núcleos, debido a que la membrana se vuelve gomosa.

Es de gran importancia que los núcleos no superen en este proceso el 2%, y posteriormente terminada la fase de pulverizado y secado, el contenido en agua de los núcleos esté alrededor del 1%.

Si realizamos un aumento de espesor de la capa (***Thicker coating***), por ejemplo una capa entérica, protegerá la humedad del núcleo, y en particular evitará

que el solvente (agua) pueda salir fácilmente, por lo que el producto final será más estable.

Cuidado: cuando la temperatura del secado sobrepasa la temperatura de transición pueden aparecer cambios perjudiciales en la membrana

5.7.- TRATAMIENTO DESPUÉS DEL RECUBRIMIENTO DE LA MEMBRANA (*POST COATING TREATMENT*)

Después del secado

Trazas de solventes o agua pueden actuar como plastificantes y pueden tener influencia sobre la permeabilidad de la membrana de recubrimiento.

Por lo tanto, se recomienda un estándar del proceso de secado (por ejemplo, sobre bandejas, 2 horas a 40 ºC) o en el equipo de coating. Los residuos deben ser analizados.

Nuestra recomendación de un proceso estándar está unida a la recomendación del proceso de sprayado, extrayendo los solventes o el agua.

5.8.- CURADO (*CURING*)

Significa la progresiva formación del film (membrana) en dispersiones acuosas, después del recubrimiento (coating), debido a la coalescencia de las micelas poliméricas (Figura 13B.10)

Su duración está influenciada por el contenido de plastificante, temperatura y humedad relativa del entorno.

Durante el proceso de coating es inadecuado trabajar con una presión de aire de atomización demasiado alta o a altas temperaturas (superior a 30 ºC), ya que pueden causar la incompleta formación del film.

Formulaciones entéricas de Eudragit, normalmente no muestran efectos de curado, así como las formulaciones de Eudragit E.

No es necesario realizarlo en dispersiones orgánicas.

Efectos típicos de curado aparecen en las formulaciones basadas en Eudragit RL/RS 30 D y Eudragit NE 30 D que se utilizan en formulaciones de liberación sostenida. Para el curado de estas formulaciones deben aplicarse los siguientes métodos.

a) Secado convencional en bandejas

A 40 °C durante 24 horas para los tipos Eudragit RL / RS 30 D y 4 horas a 40 °C para los tipos Eudragit NE 30 D. El tiempo de curado puede variar, según la fórmula utilizada.

b) Secado en el proceso de *curing* en el equipo de coating

La humedad relativa del proceso, temperatura y tiempo del proceso tienen que ser evaluados y optimizados considerando el producto específico, el equipo utilizado y las condiciones ambientales.

Es un proceso delicado encontrar las condiciones específicas de cada formulación, por lo que es aconsejable si hay dudas ponerse en contacto con personal técnico de Evonik Pharma polímeros.

Para el curado, después del coating (recubrimiento) de núcleos en sistemas de lecho fluido, se ha de realizar un postcoating tratamiento a 45 - 50 °C y 10 - 15% de la humedad relativa de salida (***exhaust air***), controlada mediante una sonda de temperatura y humedad, se obtienen los mismos resultados que el método a), de secado en bandejas.

Con el fin de crear y mantener HR de 10-15% durante el secado, se ha de pulverizar agua sobre los núcleos. Para cada producto se ha de validar el proceso, con objeto de normalizar los tiempos con el perfil de disolución deseado.

Cabe recordar que para los productos entéricos de liberación sostenida, la farmacopea europea y americana dan normas de liberación del principio activo (ver tema 20).

5.9.- MEDIDAS *ANTITACKING* (ANTIAGLOMERANTES)

Es aconsejable, en la mayoría de las formulaciones, obtener un producto terminado lo más seco posible < 1% y proteger la membrana externa con una fina capa protectora final de hidroxipropilmetilcelulosa, Aerosil, talco,etc.

Alternativamente, coatings finos acuosos, basados en la introducción de monoestearato de glicerilo, pueden producir similares efectos.

5.10.- RECUBRIMIENTOS MULTICAPAS (*MULTILAYER COATINGS*)

Es posible aplicar diferentes capas de recubriminento en un substrato sólido. Algunos ejemplos son:

- Aislando productos higroscópicos con formulaciones orgánicas antes de aplicar el recubrimiento en dispersión acuosa.
- Separando el núcleo funcional (contiene el API) con una capa neutra (***subcoat***) con el fin de prevenir interacciones e incompatibilidades.
- Un núcleo funcional recubierto incoloro, con otro coloreado que puede ser funcional (por ejemplo otro principio activo), o mejor aún un núcleo con principio activo, recubierto de un tipo de membrana y otro recubrimiento con otro tipo de membrana, que puede regular la liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal en función de un pH determinado, en donde se disuelve la membrana.

5.11.- COMBINACIONES DE POLÍMEROS DE EUDRAGIT

En estado seco, se pueden mezclar y combinar todos los polímeros de Eudragit, en todas las combinaciones. No ocurre lo mismo en sistemas orgánicos y acuosos.

5.11.1.- Combinaciones compatibles

La diana GI es preferible alcanzarla con mezclas recién hechas de Eudragit L y S, las cuales se pueden ajustar entre los pH 5,0 y 7,0.

Los sistemas acuosos son más complicados porque pueden reaccionar químicamente entre polímeros aniónicos y catiónicos provocando diversos efectos físicos, tales como mayor espesor o coagulación de mezclas.

Combinaciones de Eudragit NE D con L30 D 55 son usualmente utilizadas con el fin de alcanzar recubrimientos entéricos flexibles o recubrimientos con un específico extended release. También pueden utilizarse mezclas Eudragit L 30 D-55 / FS 30 D para el mismo motivo y para lograr una liberación entre un pH 5,5 y 7.

También son libremente miscibles en diversas proporciones (ratios), mezclas de Eudragit RL/RS 30 D. Variando el ratio y la cantidad de polímero aplicado, se puede obtener una gran variedad de perfiles de disolución.

Se ha de tener la siguiente precaución: para las combinaciones de las dispersiones catiónicas de Eudragit RS y RL 30 D, o NE 30 D, con dispersiones aniónicas por ejemplo Eudragit FS 30D a veces se utilizan polímeros Eudragit E PO, coloidales protectores para paliar la incompatibilidad.

Sin embargo, una mejor solución o más sencilla es poner una capa intermedia neutra, entre las dos capas, con objeto de que no reaccionen.

5.11.2.- Eudragit en combinación con otros polímeros

Polímeros solubles en agua tales como HPMC, Na CMC Y HPC pueden ser utilizados en mezcla con polímeros de Eudragit.

Formulaciones típicas son mezclas de HPMC o HPC en Eudragit NE o RS/RL 30 D o Na CMC, en dispersiones aniónicas acuosas de Eudragit, como estabilizadores de la coagulación. Sin embargo es aconsejable realizar un estudio de la estabilidad física de estas suspensiones para cada formulación.

5.12.- PRODUCTOS QUE MEJORAN LA PERMEABILIDAD

El efecto de éteres solubles de celulosa en combinación con polímeros de Eudragit puede aumentar la permeabilidad de la membrana, sin embargo se pueden producir formulaciones inestables e interacciones físicas.

Alternativamente, cualquier excipiente soluble en agua o poroso compatible con Eudragit puede añadirse a las formulaciones de recubrimiento con el fin de incrementar la permeabilidad. Polietilenglicoles pueden utilizarse para este cometido, pero siempre hemos de considerar la función con otros plastificantes que puede llevar la formulación.

5.13.- PARÁMETROS BÁSICOS EN EL RECUBRIMIENTO

En la figura 13B.17, se resumen los parámetros fundamentales que se han de tener en cuenta en un proceso de recubrimiento.

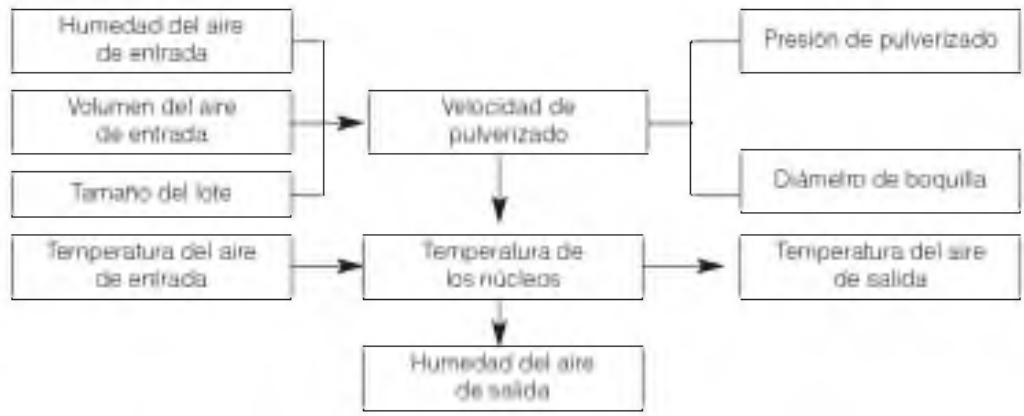


Figura 13B.17. Parámetros básicos en el recubrimiento.

A lo largo de este libro, se estudian ejemplos que responden a este resumen.

En primer lugar, el software que lleva el equipo ha de ser validado, y el aire de entrada ha de ser desecado con un equipo Munter o similar con objeto de que el aire que entra en el equipo contenga una humedad absoluta del orden de entre 4-6 gramos de agua por kilogramo de aire. De esta manera se puede eliminar el clima como causa variable del proceso ya que en cada fabricación, para un mismo lote, trabajaremos con los mismos parámetros, de volumen de aire, velocidad de pulverización, presión de pulverización, temperatura del producto: temperatura del aire de entrada, temperatura del aire de salida, así como la humedad relativa del aire de entrada y la humedad relativa del aire de salida.

Con estos controles se podrán obtener productos recubiertos (comprimidos, granulados y pellets) con un contenido de humedad controlado y adecuado para cada producto y en general del orden de entre 1-1,5%.

6.- FORMULACIONES BÁSICAS PARA SUSTAINED - RELEASE. EJEMPLOS DE RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS Y CON EUDRAGIT RS Y RL

6.1.- FORMULACIONES ENTÉRICAS

Para salvar la aplicación de formulaciones gastrorresistentes, es importante, imprescindible, que los films (membranas), no se disuelvan en el medio ácido del estómago y se hinchen lo menos posible y permanezcan largo tiempo impermeables. Los films elaborados con Eudragit aniones cumplen este cometido con un mínimo espesor de la capa de la membrana (entre 40-50 um).

En general las farmacopeas exigen un tiempo estándar de resistencia gastrointestinal mayor que 120 minutos en 0,1N HCL y menos del 10% disuelto del API, después de 120 minutos utilizando el método 2 de la farmacopea, es decir con palas (ver tema 20).

Excepto Eudragit FS 30 D, los otros polímeros aniónicos de Eudragit tienen una temperatura de transición vítrea, Tg, alta, por lo que son muy quebradizos. Por ello conviene poner plastificantes, con objeto de reducir la MFT y evitar *crackings* en los films. No todos los plastificantes son adecuados, por lo que se tiene que estudiar en cada caso.

Los plastificantes más utilizados en formulaciones entéricas de Eudragit son trietil citrato (TEC), PEG 6000, propilenglicol, en las proporciones de un 10-20% (sobre el polímero seco).

La flexibilidad del polímero de Eudragit FS 30 D permite utilizar TEC, en proporciones menores, del orden del 5%.

6.2.- POLÍMEROS pH - DEPENDIENTES PARA MATRICES SUSTAINED - RELEASE

Después de atravesar el estómago el pH se incrementa hasta alcanzar valores de pH 7,0 - 7,5 y más altos en la porción distal del intestino delgado.

Por lo tanto, los Eudragits entéricos, como S o FS que no son solubles, pueden utilizarse junto con otros Eudragit, L30 D- 55/ L 100-55 o L 100 para la elaboración de formulaciones de control release.

En condiciones fisiológicas los polímeros de Eudragit L forman comprimidos matriciales con efectos tan buenos a un pH determinado como los Eudragit S y FS.

Cuando el polímero empieza a disolver, la formación de sales y la erosión de la matriz incrementan la liberación del API, por difusión. Es importante tener en cuenta que las formulaciones matriciales no deben contener desintegrantes fuertes, pues eliminan el efecto de liberación a través de la membrana.

6.3.- FORMULACIONES CON EUDRAGIT RS Y RL 30 D

1.- Los polimetacrilatos, polímeros de Eudragit, que se utilizan para films recubiertos de Sustained/Extended Release y comprimidos matriciales son:

Eudragit RL (altamente permeable), Eudagit RS (escasamente permeable),Eudragit NE y Eudragit NM (permeable).

Eudragits RL Y RS 30D (hidrodispersables) se suministran en dispersiones acuosas del 30%. Su estructura química y características se resumen en la Figura 13B.18.

Los films coating, formados en el proceso de recubrimiento, (es decir la membrana), al contacto con medios acuosos, se hincha independiente del pH y libera el principio activo mediante una difusión controlada.

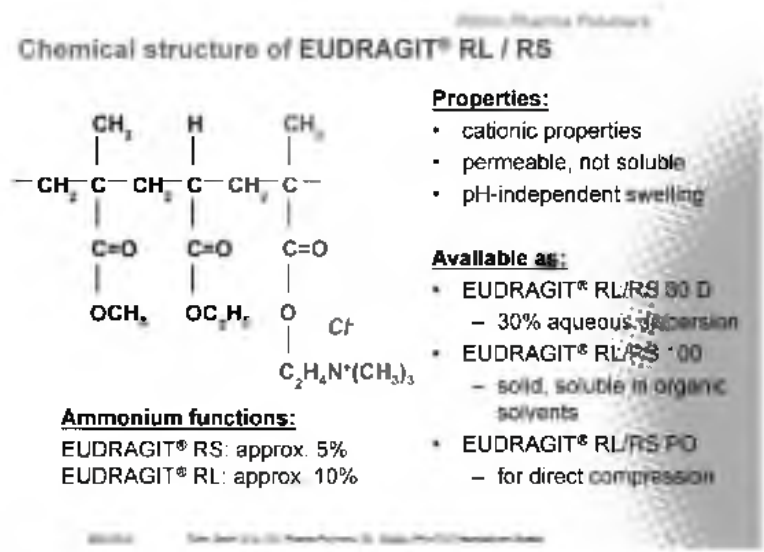


Figura 13B.18.

Eudragit RLy Eudragit RS pueden mezclarse en cualquier proporción en medio orgánico o acuoso, con objeto de ajustar la permeabilidad y obtener un perfil de liberación (in vitro, perfil de disolución) específico a partir del proceso de recubrimiento.

Debido a que Eudragit RL presenta un perfil dominante en estas combinaciones, la cantidad de polímero RS utilizado para formulaciones Extended release es mayor.

En la figura 13B.19, se observa un ejemplo de gránulos de teofilina recubiertos con las membranas de Eudragit RL/ RS 30 D. Variando el ratio de los dos polímeros, se obtienen diversos perfiles de disolución. Estos perfiles están realzados a un pH 6,8 siguiendo USP. Recordar que Eudragit RL es el más permeable y que el RS, el menos permeable.

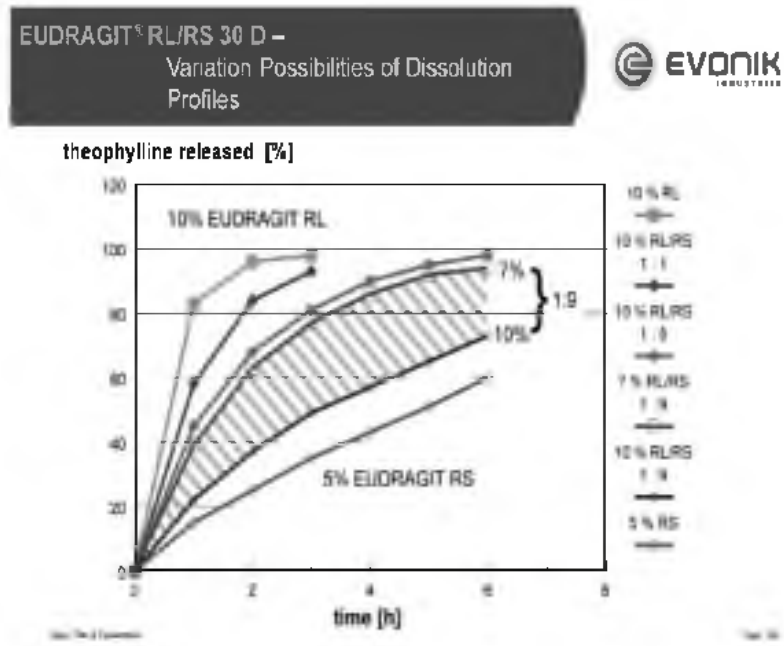


Figura 13B.19.

6.3.1- Ejemplos

A continuación, recogemos unas pocas formulaciones conteniendo RLy RS que se aplican para obtener comprimidos, granulados y pellets de Extended Release. Como se ha explicado, el perfil de disolución varía según las proporciones de RS/RL, y de la cantidad y tipo que se pone.

Se ha comentado que el trietil citrato es el más aconsejable en las **formulaciones que contienen Eudragit RL / RS.**

En la figura 13B.20 tenemos una fórmula práctica característica de una dispersión de Eudragit RS 30 D y RL 30 D que se espraya sobre los núcleos con las precauciones que se han citado en párrafos anteriores. Normalmente el espesor de la membrana una vez terminada la operación ha de ser un mínimo de 10 um hasta un máximo de 12 micrometros.

En la fórmula se pueden observar las proporciones de cada uno de los componentes. Se ha de indicar que el trietilcitrato se utiliza en un 20% de la cantidad de polímeros de Eudragit secos, el monoestearato de glicerlo (MGS) actúa como lubrificante y está al 5% sobre los polímeros secos, y el polisorbato 80, en un 2,5%.

No se ha de olvidar en estas formulaciones que después del coating (recubrimiento) se debe efectuar un curado de la membrana (curing), adecuado para que se realice una buena consistencia de la membrana, con objeto de que el perfil de disolución sea constante en el tiempo.

La figura 13B.21 nos indica el equipo y los parámetros funcionales del equipo para elaborar un lote de 6 Kg de teofilina gránulos (pellets), con un granulador de lecho fluido. Obtenidos los gránulos de teofilina se podrán recubrir con la fórmula anterior figura 13B.20.

Precisamente en la figura 13B.22, continuando con la secuencia, se observa en esta formulación la influencia de la duración del secado sobre el perfil de disolución. Se supone que hemos partido de la fórmula 13B.20.

Es de gran interés observar las diferencias de los perfiles de disolución con el tiempo en los pellets almacenados en bandejas en estufa a 40 ºC.

Con el mismo razonamiento se estudia en la figura 13B.23, pellets de teofilina recubiertos con Eudragit RS 30D (puede ser la misma formula que en figura 13B.20, pero sólo con Eudragit RS 30D), la influencia de la temperatura y el tiempo en el proceso del curado. Los pellets recién terminados se almacenan 7 días a 40 ºC con una humedad relativa controlada (normalmente HR 15%).

Se observa lo siguiente: en la curva inicial, (color verde), el perfil de disolución según USP buffer 7,0 y aparato 2 de palas, pertenece a los núcleos de teofilina antes del recubrimiento con Eudragit RS 30 D, la curva 0% (color rojo), corresponde a recién terminado el recubrimiento y los otros perfiles van disminuyendo a medida que pasan los días, alcanzando en la práctica un perfil de solución bioequivalente en los dos últimos.

En la figura 13B.24 se estudia el proceso de la coalescencia, es decir el curado, a través del perfil de disolución, mediante el ensayo de la USP en buffer pH 6,8.

La secuencia es de gran interés, ya que se demuestra que:

1.- Después del pulverizado, tenemos un perfil muy rápido. Curva superior
2.- Después de 5 minutos de secado entre 45-50 ºC, el perfil empieza a descender.
3.- El perfil va descendiendo a medida que pasan los minutos hasta llegar a un perfil de disolución constante e igual al secado del producto durante 24 horas.

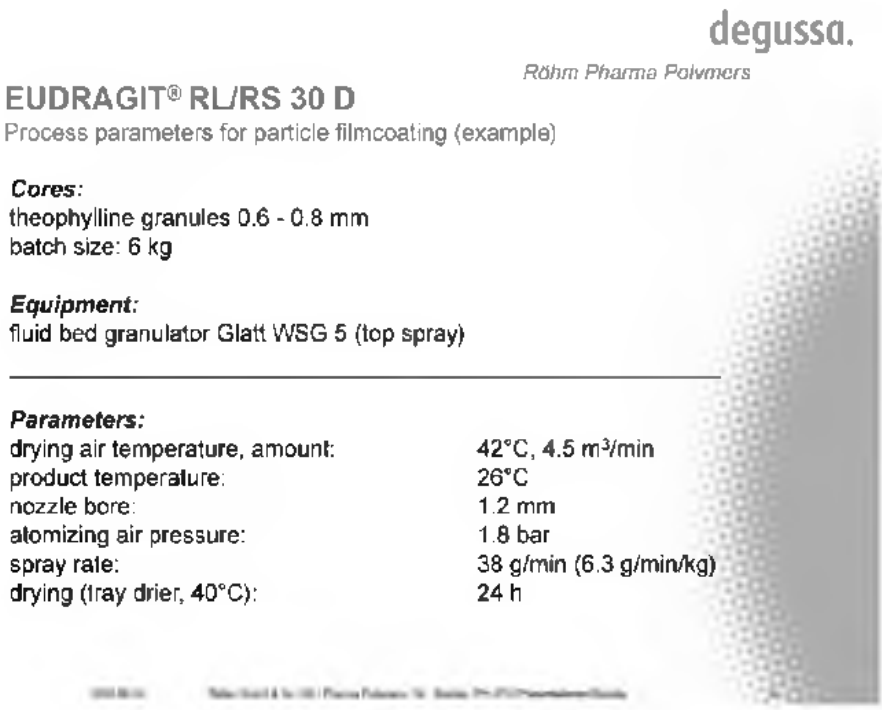
Se ha de observar que tanto en el proceso de secado-curado en el equipo o en una bandeja de un secador convencional, se debe conservar una humedad relativa HR del aire entre el 10-15%.

Según este estudio se puede concluir lo siguiente: Después de 30 minutos en proceso de curado tiene el mismo efecto que 24 horas que el secado en bandejas.

En la figura 13B.25, se concluye:

Las formulaciones recubiertas con Eudragit RL/RS y curadas durante el desarrollo del proceso muestran estabilidad del perfil de disolución, por un periodo superior a 12 meses (se supone a 25 ºC y 60% HR) en contenedores cerrados.

Actualmente, existen trabajos que demuestran la estabilidad de estas formulaciones para periodos de tiempo superiores a 3 años.



degussa.

Röhm Pharma Polymers

EUDRAGIT® RL/RS 30 D

Process parameters for particle filmcoating (example)

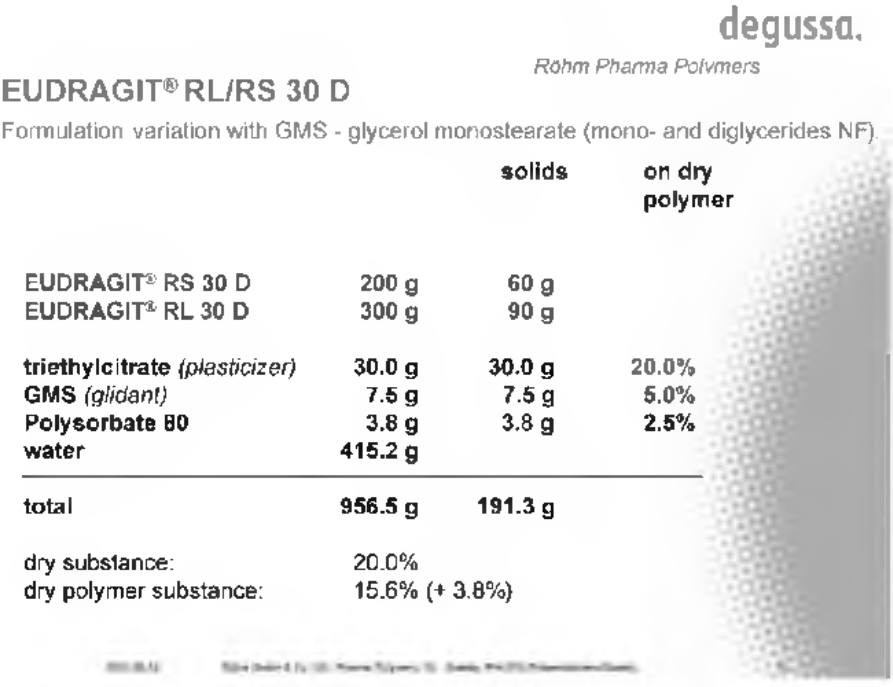
Cores:
theophylline granules 0.6 - 0.8 mm
batch size: 6 kg

Equipment:
fluid bed granulator Glatt WSG 5 (top spray)

Parameters:

drying air temperature, amount:	42°C, 4.5 m^3/min
product temperature:	26°C
nozzle bore:	1.2 mm
atomizing air pressure:	1.8 bar
spray rate:	38 g/min (6.3 g/min/kg)
drying (tray drier, 40°C):	24 h

Figura 13B.20.



degussa.

Röhm Pharma Polymers

EUDRAGIT® RL/RS 30 D

Formulation variation with GMS - glycerol monostearate (mono- and diglycerides NF)

		solids	on dry polymer
EUDRAGIT® RS 30 D	200 g	60 g	
EUDRAGIT® RL 30 D	300 g	90 g	
triethylcitrate *(plasticizer)*	**30.0 g**	**30.0 g**	**20.0%**
GMS *(glidant)*	**7.5 g**	**7.5 g**	**5.0%**
Polysorbate 80	**3.8 g**	**3.8 g**	**2.5%**
water	**415.2 g**		
total	**956.5 g**	**191.3 g**	
dry substance:	20.0%		
dry polymer substance:	15.6% (+ 3.8%)		

Figura 13B.21.

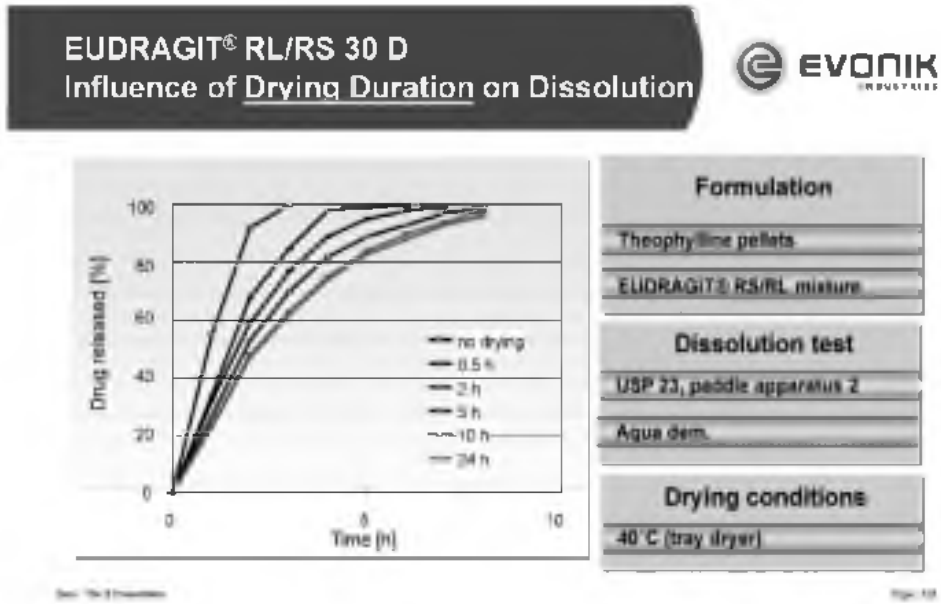


Figura 13B.22.

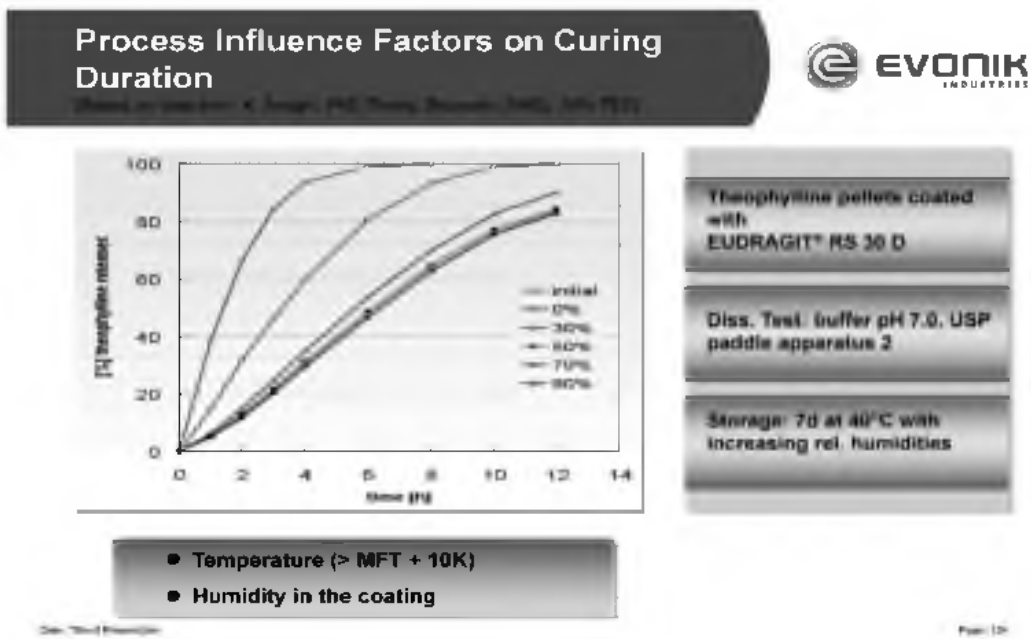
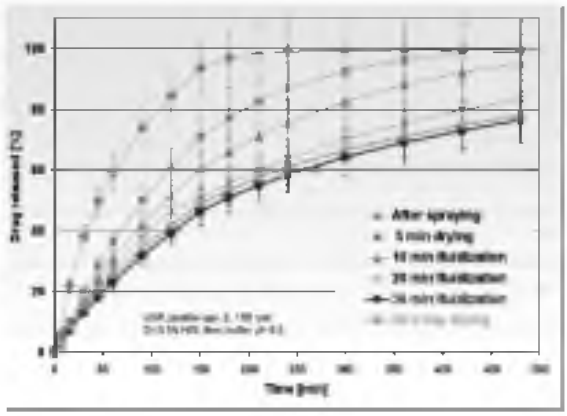


Figura 13B.23.

Coalescence Progress Detected by Dissolution Test

EVONIK INDUSTRIES



Optimized curing conditions

Process time	30 min
Product temp.	45 – 50 °C
Drying air capacitiy	1.2 – 1.4 m³/min/kg
Exhaust air humidity	10 – 15% r.h.

After 30 min in-process curing same effect as after 24h tray drying

Figura 13B.24.

Conclusion & Outlook Coating

EVONIK

A fluid bed process was developed to enhance and simplify curing of aqueous EUDRAGIT® RL /RS coatings

The results after 30 min treatment are identical to conventional 24 h tray drying.

For 1 kg batches the optimized process parameters were:

Product temperature:	**45-50°C**
Exhaust air humidity:	**10-15 % r.h.**
Process time:	**30 min**

The formulations cured by the developed process showed stability over 12 months even under stress conditions in closed containers.

Ongoing work:

- **Transfer to other equipment**
- **Transfer to other actives**
- **Scale up investigations**
- **Evaluations of other polymers**

Figura 13B.25.

7.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ha pretendido, por los autores, que este trabajo sea lo mas pedagógico posible y por ello, es un resumen de los libros y datos publicados por la empresa Evonik y también es una aportación de nuestra experiencia.

Se estudian de una manera sistemática las propiedades de los polímeros Eudragit de la empresa Evonik y su utilidad en los procesos de formas de dosificación de liberación modificada.

Se intenta que este trabajo sea una puesta al día del manejo de los productos Eudragit en el recubrimiento de granulados, comprimidos y pellets con objeto que sirva y oriente a los técnicos de desarrollo galénico y tecnológico de la industria farmacéutica, en el arsenal de productos que pueden utilizar de estos copolímeros de Eudragit, según el objetivo diana deseado y de acuerdo con la dosis y forma de dosificación.

Se incluyen ejemplos de formulaciones de Eudragir RS/RL 30 D de gran utilidad para obtener productos Sustained/Extended release.

8.- BIBLIOGRAFÍA

- Pharmaceutical Technology Controlled Drug Release volume 2 1990. Editors: James Wells and Michael H Rubinstein

- Coated Pharmaceutical Dosage Forms. Bauer/Lehmann/Osterwald/ Rothgang. Medpharma Scientifi Publishers Sttugart. 1998.

- Pharma Polymers. Eudragit. Application Guidelines. 10 Edition. 07/2007.

- Eudragit. Application Guidelines. Evonik industries. 10 Edition. 06/2008.

F.- EJEMPLOS PRÁCTICOS

TEMA 14.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Y EJEMPLO PRÁCTICO

Miquel Serdà, Jaume & Adalid Falcón, Jose M.[1]

1.- Introducción 462
2.- Comprimidos de liberación retardada 464
3.- Pruebas para el control de la gastrorresistencia 466
4.- Ejemplo de proceso de fabricación de un comprimido de liberación retardada 466
4.1.- La fórmula 467
4.2.- El proceso de granulación 468
4.3.- El proceso de compresión 472
5.- Tecnología de recubrimiento para la fabricación de un comprimido de liberación retardada 473
6.- Validación del proceso de fabricación de un comprimido de liberación retardada 476
6.1.- El protocolo de validación 476
6.1.1.- Análisis de riesgo 476
6.1.2.- Muestreo 478
6.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación 481
6.2.- Otras consideraciones en la validación del proceso 482
7.- Comprimidos de liberación prolongada 483
8.- Pruebas para el control de la liberación prolongada 485
9.- Tecnología de granulación en spray para la fabricación de un comprimido de liberación prolongada 486
10.- Ejemplo de proceso de fabricación de un comprimido de liberación prolongada por granulación en spray 488
10.1.- La fórmula 489
10.2.- El proceso de granulación 490
11.- Validación del proceso de fabricación de comprimidos de liberación prolongada por granulación en spray 492
11.1.- El protocolo de validación 493
11.1.1.- Análisis de riesgo 493
11.1.2.- Muestreo 495
11.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación 496
11.2.- Otras consideraciones en la validación del proceso 497
12.- Tecnología de "Heat and cooling" para la fabricación de un comprimido de liberación prolongada 498
13.- Ejemplo de proceso de fabricación de un comprimido de liberación prolongada por "Heat and cooling" 499
14.- Validación del proceso de fabricación de comprimidos de liberación prolongada por granulación por "Heat and cooling" 501
14.1.- El protocolo de validación 502
14.1.1.- Análisis de riesgo 502
14.1.2.- Muestreo 505
14.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación 506
14.2.- Otras consideraciones en la validación del proceso 507
15.- Bibliografía 508

1.- INTRODUCCIÓN

"Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas en las que la velocidad de liberación de la sustancia activa o el lugar de liberación es diferente al de la forma farmacéutica convencional, administrada por la misma vía. Esta modificación se consigue mediante una formulación especial y/o por un método de fabricación especial" (Note for Guidance on Quality of Modified Release Products, CPMP/QWP/604/96, de la Unión Europea).

En este mismo documento se consideran cuatro tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada en función del tipo de liberación (ver Tema 1, Introducción y concepto).

Las formas farmacéuticas más ampliamente utilizadas son las de liberación retardada, a menudo llamadas gastrorresistentes y las de liberación prolongada, llamadas en Europa "*Prolonged Release*", y en Estados Unidos "*Extended Release*". En el presente capítulo se realizará una aproximación de una manera práctica a diferentes procesos de fabricación representativos para la obtención de este tipo de productos.

Desde un punto de vista práctico farmacéutico hemos considerado novedoso presentar una clasificación por el proceso galénico en el que se genera la particular forma de liberación modificada. En la figura 14.1 queda reflejada esta intención con algunos ejemplos de agentes utilizados en cada caso.

Vía de administración	Proceso galénico	Detalle tecnológico	Agentes retardantes
Oral	Mezcla en seco		Tylose
	Granulación	Por pulverización	Eudragit NE30D
			Alcohol cetílico
		Por amasado	Alcohol cetílico
			Resina Ayac
		Heat & Cooling	Palmitato de Cetilo
	Recubrimiento	Microgránulos	Eudragit
			Aquacoat
		Comprimidos lacados	Eudragit L30D-55
	Combinados	Matriz + recubrimiento	Eudragit NE30D
			Eudragit L100-55/ac Tartárico o Cítrico + Eudragit NE30D
		Núcleo retard + núcleo rápido (grageas puntadas)	Eudragit NE30D
		Núcleo gastrorresistente + polvo (cápsulas con núcleo)	Eudragit L30D-55
	Oros	Recubrimiento + agujero láser	
TRANSDERMICA	Parches	TTS	Membrana semipermeable
INYECTABLE		Suspensión inyectable	Proteína precipitada en su punto isoeléctrico

Figura 14.1. Tabla que recoge los diferentes tipos de liberación modificada en función de la tecnología utilizada. (Autor: Jaume Miquel)

Siguiendo la figura, podemos observar en la primera columna una distribución en la vía de administración utilizada. Así tenemos formas de administración oral (fundamentalmente sólidas), fármacos por vía transdérmica y por vía inyectable.

Por los ejemplos en que nos centraremos, ponemos nuestra atención en las formas sólidas de administración oral. Se pueden obtener fármacos de liberación modificada por mezcla en seco, la ***Tylose*** puede ser un excipiente retardante usado junto con otros excipientes típicos de compresión directa.

Tal vez, la gran mayoría de formas sólidas de liberación modificada se obtengan a través de procesos de granulación. Podemos hablar de granulación convencional por amasado utilizando amasadoras verticales (por ejemplo Artofex o Molteni) o mezcladores granuladores rápidos (por ejemplo Collette Gral, Zanchetta) utilizando como excipiente retardante ***alcohol cetílico*** fundido que se añade a una premezcla que contiene el P.A. Este excipiente fundido puede también ser aplicado por pulverización en lecho fluido, aunque la forma más extendida de granulación por pulverización generando en este caso un granulado de liberación sostenida es aplicando polímeros de metacrilatos como el ***Eudragit NE30D.*** Existe otro sistema de granulación por amasado más elaborado, por calentamiento y enfriamiento (heat and cooling) de la masa con el P.A. junto con un excipiente graso, por ejemplo el propio alcohol etílico o el palmitato de cetilo. Más adelante nos extenderemos en ejemplos de productos que emplean estos dos últimos procesos.

También puede modificarse la disolución del P.A. con procesos de recubrimiento de productos semielaborados, sea de microgránulos (pellets) o "núcleos"[1].

En el primer caso el proceso se realiza en lecho fluido y el resultado es mejor (recubrimiento más homogéneo) si está dotado con ***sistema Wurster.***

El segundo caso de recubrimiento supone la obtención de comprimidos lacados y veremos más adelante un ejemplo de lacado con ***Eudragit L30D-55*** para obtener un producto gastrorresistente (liberación retardada).

Existen productos en que se combinan varios de estos procesos, según el arte del galénico que los ha desarrollado para llegar al perfil de disolución deseado. Hemos encontrado ejemplos en que se genera un núcleo a partir de la compresión de un granulado por pulverización de Eudragit" NE30D y posterior lacado con una suspensión del mismo excipiente. También un producto por compresión directa de una mezcla que contiene el P.A. junto con ***Eudragit L30D-55*** que es gastrorresistente y como tal acompañado de ácido cítrico o tartárico se mantiene en un entorno con pH ácido y su disgregación queda reducida. Posteriormente es

[1] Entendemos bajo la denominación de núcleos a comprimidos que no son en sí mismos la forma farmacéutica final, ya que posteriormente estarán sometidos a un proceso de recubrimiento para generar comprimidos lacados o grageas. La forma de los núcleos precisa de cierta convexidad en sus caras superior e inferior para evitar que se peguen entre sí durante el proceso de recubrimiento. Los comprimidos como tal no necesitan esta exigencia y pueden ser planos si así se desea.

lacado con Eudragit" NE30D. Otro caso en que se comprime primero un núcleo de liberación normal con un P.A. y este pequeño núcleo es dosificado encima del granulado de liberación prolongada de otro P.A. Al comprimirse esta segunda masa queda un núcleo puntado que posteriormente puede ser grageado.

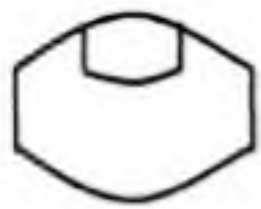


Figura 14.2. Forma de un núcleo puntado. (Autor: Jaume Miquel)

También puede introducirse un comprimido lacado gastrorresistente dentro de una cápsula junto con otra masa cuyo P.A. posee liberación normal.

Un caso aparte lo constituyen los oros. Se trata de núcleos con una doble capa una inferior de una mezcla capaz de captar agua y en cuya presencia empieza a hincharse y otra capa superior que posee el P.A. Este núcleo es recubierto por una membrana semipermeable a la que se le practica con un rayo láser, un poro de diámetro muy preciso en el lado de la capa donde se halla el P.A. El agua penetra a través de la membrana disolviendo ambas capas. Pero la capa inferior de excipiente se hincha empujando al granulado con P.A. a salir paulatinamente por el pequeño poro. Se trata de un buen ejemplo de liberación sostenida.

2- COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN RETARDADA

"Son formas farmacéutcas de liberación modificada que muestran una liberación de la sustancia activa retardada. La liberación retardada se consigue mediante una formulación especial y/o mediante un proceso de fabricación especial. La liberación de la sustancia activa está retardada durante un periodo de tiempo predefinido después de la administración o aplicación de la forma farmacéutica, y una vez pasado este periodo se libera la sustancia activa como en una forma farmacéutica convencional. Ocasionando de esta manera un periodo sin actividad farmacocinética".

Las formas farmacéuticas de liberación retardada se fabrican con tres posibles objetivos:

1- Protección de la mucosa gástrica. Existen medicamentos que pueden atacar la mucosa gástrica. Un caso muy conocido son los antiinflamatorios no es-

teroideos (AINES). En estos casos se desarrollan formulaciones que impidan la liberación de la sustancia activa en el estómago. Podemos decir en estos casos que son formulaciones desarrolladas para proteger al paciente.

2- Protección de la sustancia activa de la influencia del medio fisiológico del estómago. Existen medicamentos en los que a diferencia del caso anterior, la sustancia activa se altera cuando está en contacto con el estómago por su pH altamente ácido. Es el caso del Omeprazol y del resto de productos derivados de esta línea de medicamentos. En estos casos se desarrollan formulaciones que impiden que el pH del estómago interaccione con la sustancia activa. Podemos decir en estos casos que son formulaciones desarrolladas para proteger el producto.

3- Liberar la sustancia activa en un segmento predeterminado del tracto gastrointestinal para un tratamiento local. Esta tercera utilidad, menos extendida que las anteriores, se utiliza para tratamientos focalizados, donde no interesa que se libere la sustancia activa con anterioridad a su llegada al punto del tracto gastrointestinal que está afectado.

Las formas farmacéuticas de liberación retardada actualmente se pueden dividir en dos grupos en función de si toda la dosis se encuentra formando una sola unidad física (caso de un comprimido recubierto) o si la dosis se encuentra dividida en muchas pequeñas unidades físicas (caso de un grupo de pellets en una cápsula o incluso formando un comprimido).

En los casos en que cada dosis es una sola unidad física, se puede dar el problema del *Dose Dumping*. Este problema tiene su origen en la tecnología utilizada para retardar la liberación. A menudo se retarda la liberación recubriendo el comprimido con una cubierta protectora que impide la disolución de la forma farmacéutica en el estómago. Si la capa protectora se daña en algún punto del comprimido, se produce una rápida disolución de la sustancia activa en el estómago, pudiendo ocasionar mal al paciente por absorción en un lugar inadecuado, o puede dañarse la sustancia activa y no tener la actividad farmacológica deseada.

Esta problemática también se podría dar en algunas formas farmacéuticas de liberación prolongada. Sobre todo en aquéllas en que la prolongación de la actividad se debe a una liberación más lenta por efecto de la cubierta del comprimido. En estos casos, teniendo en cuenta que se utilizan dosis superiores que en los casos de productos de liberación convencional (tratamientos para periodos más largos), se podría producir una sobre-dosificación en el paciente al liberarse toda la sustancia activa en un lapso de tiempo mucho más corto del previsto.

Es por esta razón que la directiva de la Unión Europea aconseja que la dosis de la forma farmacéutica esté compuesta por múltiples unidades físicas. En este caso, el que se dañe la cubierta de una de las partículas (por ejemplo, un microgránulo o pellet) liberará una cantidad pequeña de sustancia activa en comparación sobre la dosis terapéutica y el efecto en el paciente será mínimo.

3.- PRUEBAS PARA EL CONTROL DE LA GASTRORRESISTENCIA

La farmacopea europea recoge una prueba analítica para la evaluación de la gastrorresistencia. En esta prueba se pone el comprimido en un disgregador sin discos en una solución 0,1 M de Ácido Clorhídrico. El comprimido no debe disgregarse, romperse o dañarse de manera que pueda liberar sustancia activa. Esta prueba debe cumplirse durante un periodo de 2 horas o el tiempo que se indique en el registro del medicamento, pero nunca inferior a 1 hora. Acto seguido se sustituye la solución por otra de tampón fosfato con objeto de llevarla a pH 6,8 y se le añaden discos. En un periodo máximo de 1 hora debe haberse producido la disgregación.

Respecto a esta prueba, existen dos consideraciones a tener en cuenta:

1- Si la ficha técnica del producto no excluye expresamente la administración del medicamento con comida, la gastrorresistencia deberá comprobarse a pH superiores a 2. Se aconseja comprobarlo en el rango de pH entre 2 y 5. La razón se debe a que con comida el pH del estómago puede cambiar incrementando su valor. Sin embargo sigue siendo necesario que no se libere la sustancia activa, y para asegurar este aspecto se comprueba la no disgregación a pH más altos del habitual.
2- En el caso de las formas farmacéuticas compuestas por múltiples sub-unidades por cada dosis la prueba de gastrorresistencia no es directamente aplicable. No es posible transvasar las múltiples partículas de producto desde la solución a pH gástrico a la solución de pH intestinal (6,8). En estos casos la gastrorresistencia y la liberación intestinal se tienen que demostrar en una sola prueba analítica. Para ello se aconseja desarrollar una prueba analítica en la que una vez realizada la prueba de gastrorresistencia sea posible cambiar el pH de la solución, hasta pasarlo a 6,8 y continuar estudiando el proceso de liberación de la sustancia activa. En estos casos, como es difícil observar el daño que puedan sufrir las cubiertas de las partículas, la prueba se realiza valorando la liberación de la sustancia activa.

4.- EJEMPLO DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN RETARDADA

Describiremos a continuación el proceso de fabricación completo de unos comprimidos lacados resistentes al jugo gástrico. La propiedad de resistencia al jugo gástrico se la conferirá el recubrimiento con una dispersión de Eudragit L30D-55. Este excipiente suministrado en forma de dispersión acuosa con un 30% de materia seca es un polímero de ácido metacrílico y metacrilatos. Los grupos carboxilo le confieren insolubilidad a pH inferior a 5,5 y por ello estos comprimidos lacados, al ser deglutidos y llegar al estómago no pueden ser disgregados en el pH ácido habitual del jugo gástrico. Posteriormente al pasar

hacia el duodeno e ir reduciéndose la acidez del medio la película que los recubre es disuelta liberando el principio activo.

4.1- LA FÓRMULA

La fórmula que se elabora es la de la figura 14.3.

Producto A 40 mg "delayed release"
comprimidos lacados

	Núcleos	Comprimidos lacados	Fórmula unitaria
Peso medio:	185 mg	207 mg	207 mg
Peso LOTE:	166,500 Kg	186,336 Kg	
Unidades LOTE:	900,000 MU	900,000 MU	
Agua purificada	50,000		
Polivinilpirrolidona K-30	3,150 Kg		3,5 mg
Aerosil(R) 200	3,150 Kg		3,5 mg
Lactosa Molida	23,400 Kg		26,0 mg
Almidón de maíz	70,200 Kg		78,0 mg
Carboximetil almidón sódico	8,550 Kg		9,5 mg
PRINCIPIO ACTIVO	36,000 Kg		40,0 mg
Celulosa microcristalina PH-102	8,550 Kg		9,5 mg
Aerosil(R) 200	3,150 Kg		3,5 mg
Carboximetil almidón sódico	8,550 Kg		9,5 mg
Estearato de magnesio	1,800 Kg		2,0 mg
TOTAL GRANULADO / NUCLEOS	166,500 Kg		185,0 mg
Agua purificada		35,0 Kg	
Celulosa HPM		4,4 Kg	3,7 mg
Polisorbato 80		0,2 Kg	0,2 mg
Talco PH		4,1 Kg	3,4 mg
Susp.Pig.oxido hierro (1)		4,5 Kg	0,8 mg
TOTAL BARNIZ CELULOSA (2)		48,200 Kg	8,0 mg
Agua purificada		43,500 Kg	
Polietilenglicol 8000		1,350 Kg	1,2 mg
Talco PH		1,350 Kg	1,2 mg
Emulsión antiespumante silicona (3)		0,130 Kg	0,04 mg
Amoniaco 25% PH		0,070 Kg	
Eudragit(R) L 30 D-55 (4)		43,500 Kg	11,6 mg
TOTAL BARNIZ ENTÉRICO (2)		89,900 Kg	14,0

(1): Consideramos una suspensión comercializada con un 25% de sólidos
(2): Se incluye un 25% adicional de barniz por pérdidas en proceso
(3):Consideramos una suspensión comercializada con un 35% de residuo
(4): El Eudragit(R) L 30 D-55 tiene un 30 % de materia seca

Figura 14.3. Fórmula del producto A 40 mg de liberación retardada. (Autor: Jaume Miquel)

En la figura14.3 se esquematiza la fórmula del producto que vamos a denominar "A". En la primera columna se encuentran listados todos los componentes de la fórmula. En la segunda columna, correspondiente a "Núcleos", encontramos las cantidades de cada componente que intervienen en la fase de fabricación del granulado que al comprimirse dará lugar a los núcleos. En la cabecera podemos hallar el peso teórico[2] del lote de granulación y en consecuencia del de compresión. Dividiendo este peso por el peso medio declarado de los núcleos obtenemos el total de unidades teóricas que pueden obtenerse en este lote[3]. En este caso el proceso de granulación es por vía húmeda. A destacar, que el peso del agua utilizada no esta incluido en el peso teórico de la fórmula de granulación. En el caso que nos ocupa –y habitualmente es así– el agua que interviene en el proceso es eliminada en la misma cantidad durante el secado de forma que los restos de humedad que quedan en el producto están definidos por un rango alrededor de la media ponderada de las humedades iniciales de los componentes.

En la tercera columna se encuentran las cantidades de los componentes de la fase de recubrimiento. Se preparan dos barnices acuosos: uno de celulosa coloreado que se repartirá en dos partes a aplicar antes y después del otro barniz, de propiedades gastrorresistentes. Dado que los procesos de lacado están sujetos a pérdidas de barniz sea por abrasión, aspiración o adherencia a la pared, ambos barnices de recubrimiento se preparan con un 25% adicional para compensar dichas pérdidas.

En la última columna está calculada la fórmula unitaria, donde no aparecen las cantidades de líquidos que se evaporan. Entre los componentes de lacado, aparte de tener en cuenta descontar las cantidades adicionales que se perderán en proceso, hay que tener en cuenta que algunos componentes se dispensan en forma de suspensiones o emulsiones. Así la suspensión pigmentaria de óxido de hierro con un 25% de sólidos, la emulsión antiespumante con un 35% de sólidos y el propio Eudragit" L30D-55 con un 30% de sólidos.

4.2.- EL PROCESO DE GRANULACIÓN

Se trata de un proceso de granulación húmeda con mezcla inicial, humectación y amasado en mezclador / granulador rápido, secado en lecho fluido, ta-

- Hablamos de peso teórico porque el real para un lote concreto es susceptible de mermas en las distintas etapas del proceso: restos de producto que se pierden adheridos a las paredes de las máquinas, polvo fino que se puede perder por aspiración de la sala o a través de los filtros de mangas del secador de lecho fluido. Habitualmente se utiliza junto con el peso teórico un peso rendimiento standard donde se ha descontado la cantidad correspondiente a las pérdidas habituales en el producto.

· Particularmente pienso que la parte de "segun arte" del galénico debe cuidar estas cantidades. Siempre que sea posible, en la fórmula en curso de desarrollo pueden redondearse hacia arriba o hacia abajo las cantidades de componentes a utilizar y definir el tamaño de lote de tal forma que la fórmula unitaria tenga máximo 2 ó 3 decimales exactos. Esto puede resolver muchos problemas de cuadre de cantidades al querer calcular la fórmula del lote industrial a partir de la fórmula unitaria registrada.

mizado por tamizadora oscilante y mezcla final por volteado en contenedor (llamado también "Bin").

En primer lugar, preparamos la fase humectante. Pesamos los 50 Kg de agua purificada en un depósito (provisto de válvula de descarga en la parte inferior) con agitador y disolvemos los 3,150 Kg de Polivinilpirrolidona K-30 agitando durante 30 minutos a 1.500 r.p.m.

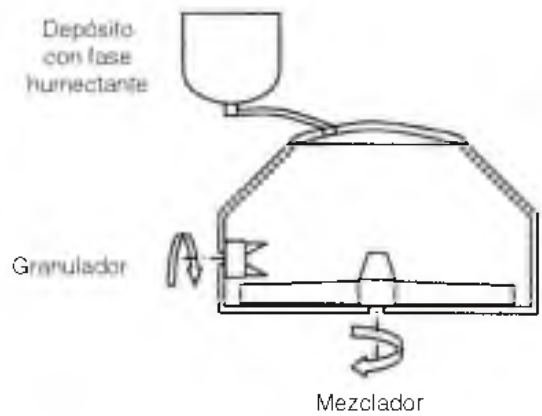


Figura14.4.

Mientras tanto, los componentes lactosa molida, P.A., aerosil 200, carboximetil almidón sódico y almidón de maíz, ya pesados y comprobados, en las cantidades indicadas en el esquema, son cargados en un mezclador granulador rápido[1], en este caso Fielder, con pala mezcladora en el fondo y granulador (cabezal con cuchillas) en posición lateral. Para evitar que el polvo fino penetre en el espacio entre rotor (cabezales del mezclador y granulador) y stator y pueda quemarse por efecto de la fricción, la máquina dispone de un sistema para generar sobrepresión de aire comprimido hacia el interior de la cuba. La mezcla inicial de los componentes se realiza durante 3 minutos con el mezclador a 160 rpm y el granulador a velocidad 2. Acabada la mezcla paramos brevemente la máquina.

A continuación se eleva con una columna el depósito que contiene el humectante, conectándolo a través de un tubo de silicona trenzada a la abertura que tiene la máquina Fielder en la tapa cerca del granulador, y abriendo la válvula de descarga inferior a la vez que se pone en marcha de nuevo la máquina Fielder, esta vez con mezclador a 80 rpm y granulador a velocidad 1, se deja

[1] Mezcladores granuladores rápidos existen de varios tipos y marcas, todos poseen un cabezal con palas mezcladoras (suele girar alrededor de 100 y 200 rpm dependiendo del tamaño y dispuesto en dos velocidades fijas o regulable en todo el rango) y un cabezal con cuchillas granuladoras (generalmente de dos velocidades alrededor de 1.000 y 2.000 rpm). Los hay que tienen mezclador y granulador en la tapa superior (Collette .) y otros mezclador en el fondo y granulador en la pared (Fielder. Diosna) Habitualmente disponen de un sistema de medición de la dificultad de giro de la pala mezcladora bien sea por consumo de potencia (medición en Kilowatios) o corriente inducida necesaria (medición en Amperios).

caer el humectante. Esta operación dura aproximadamente unos 3 minutos. Acabada la adición, sin parar la máquina se aumenta la velocidad del mezclador a 160 rpm y el granulador a velocidad 2. El punto final de la granulación se consigue en el momento en que la corriente inducida por el mezclador llega a 30 Amperios, lo que en nuestro ejemplo sucede a aproximadamente 5 minutos (aunque el tiempo no tiene por qué ser exacto).

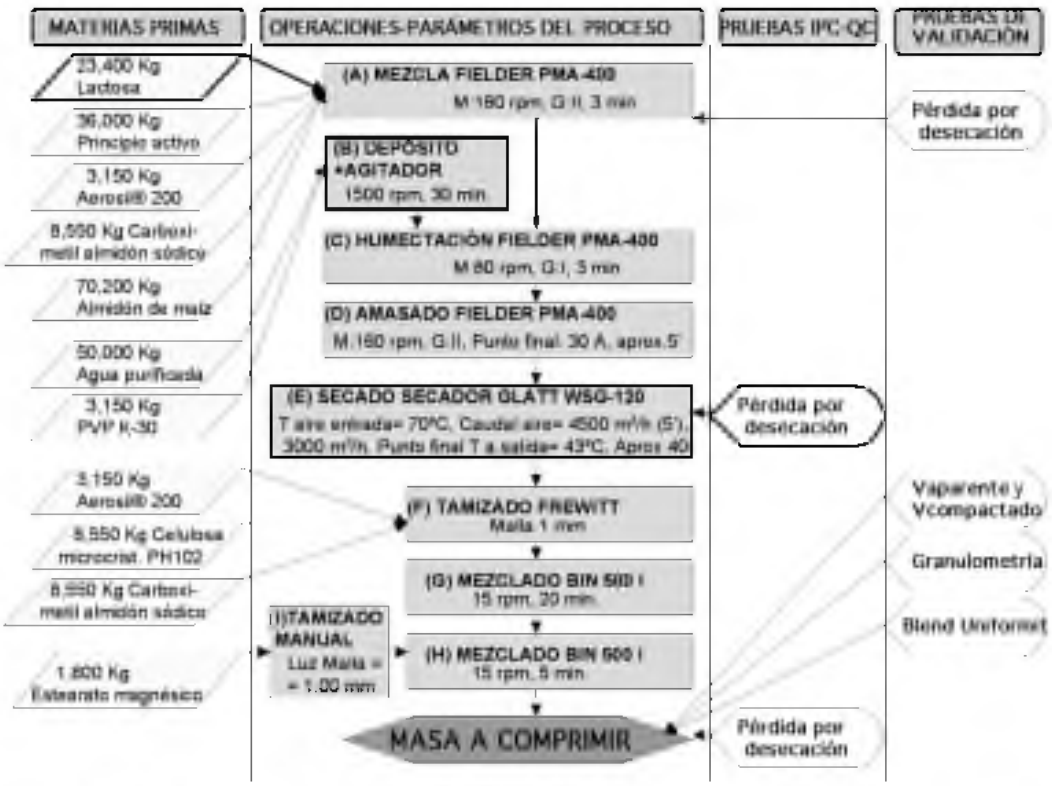


Figura 14.5. Diagrama de flujo del proceso de granulación del producto "A" de liberación retardada.

Abriendo el pistón de salida se descarga el granulado sobre la cesta del secador de lecho fluido[5]. El secado se realiza a 70 °C de temperatura de aire de

[5] Los secadores de lecho fluido (Glatt, Aeromatic ...) disponen de sistema de aire de entrada, cámara de secado y sistema de aire de salida. Todo el sistema funciona por depresión generada por un ventilador situado cerca de la salida que aspira el aire obligándolo a pasar por todo el circuito, hasta que es expulsado. El aire tomado del exterior es filtrado por varios filtros cada vez mas tupidos (habitualmente 3 niveles de filtros y los últimos son absolutos). Este aire puede ser secado y posteriormente es calentado antes de llegar al producto. El producto dispuesto sobre la cesta queda sostenido por una malla inferior suficientemente fina para no permitir el paso del polvo pero si del aire. Un filtro multimangas de tejido especial situado en la parte superior evita igualmente que el producto se escape [...]

entrada. Hay dos fases de secado, una de 5 minutos a un caudal de 4.500 m^3/h y el resto a 3.000 m^3/h. El punto final del secado se consigue cuando la humedad del granulado está en el rango deseado. Los secadores no proporcionan directamente este dato pero puede relacionarse con la temperatura de producto o del aire de salida. Al inicio del secado la energía calorífica es empleada totalmente en el cambio de estado de agua líquida a vapor de agua y, en consecuencia, la temperatura del producto y la del aire de salida se mantienen constantes. Poco a poco hay partículas de producto que van quedando secas y parte de la energía calorífica es empleada en calentar el producto. Así poco a poco la temperatura de producto y de aire de salida van aumentando. Por lo general se puede definir un rango en estas temperaturas donde la humedad del granulado está entre los límites permitidos. Si el aire de entrada utilizado no está secado y su humedad depende de las condiciones atmosféricas, las temperaturas finales de producto y de aire de salida a las que la humedad del granulado es correcta, aumentarán o disminuirán según sea más alto o más bajo el contenido en agua del aire exterior[6]. Si embargo para el caso que nos ocupa tenemos determinado que cuando la temperatura de aire de salida es de 43 °C la humedad del granulado está en el rango previsto y es esta temperatura el punto final del secado. El tiempo total de secado es de alrededor de 40 minutos. Al final del secado, antes de proceder a la siguiente etapa del proceso, es conveniente determinar la humedad del granulado[7] y asegurar que es correcta.

A la cesta con el granulado se le añaden los componentes de fase externa (excepto el lubricante): resto del Aerosil 200, Celulosa microcristalina PH 102 y resto del Carboximetil almidón sódico y se fija a una columna con embudo inversor y la abertura de este se acopla en la tolva de entrada a una tamizadora oscilante tipo Frewitt en la que se ha montado un tamiz de malla de 1 mm[8]. Ir tamizando el producto recogiéndolo en un contenedor o Bin de 500 litros. Una vez tamizado, el mismo contenedor se acopla a un mezclador por volteo ("tumbler mixer") y se mezcla durante 20 minutos a 15 rpm.

[.../. .] de la cámara de secado. El aire de salida es filtrado igualmente para devolverlo a la atmósfera sin contaminación. Un sistema alternativo de cargar el granulado en el secador puede ser por vacío, aprovechando la propia depresión que genera el equipo conectando la salida de la Fielder con un tubo a una abertura lateral preparada a tal efecto en la cámara de secado. Tiene que haber una toma de aire justo donde entra el granulado al tubo, este 'falso aire' es el que facilita el flujo del granulado.

[6] Es conveniente hablar de valores absolutos: humedad absoluta (g agua / Kg aire) o punto de rocío. La humedad relativa sólo da idea de la cantidad de agua en el aire si va acompañada de la temperatura. Por ejemplo: un aire con un 60% de H.R. a 25 °C tiene 12,5 g de agua / Kg de aire, mientras que un aire con 90% de H.R. pero a 5 °C posee solo 5g/Kg y tiene más capacidad de secar. El punto de rocío es la temperatura a la cual la cantidad concreta de agua que hay en el aire en cuestión representaría un 100% de H.R. Ayuda mucho a entender estas relaciones de humedad y temperatura su observación en un diagrama psicrométrico o ábaco de Mollier.

[7] Existen balanzas determinadoras de humedad que poseen una fuente de calor IR o lampara halógena de temperatura regulable y determinan el porcentaje de humedad en base a la pérdida de peso inicial y final de la muestra, bien después de un tiempo fijo o cuando el peso es constante (el peso no varía transcurridos unos segundos determinados desde la última variación: 30, 50, ...).

[8] Para el tamizado de granulados secos existen tamices en que la sección del hilo longitudinal en lugar de ser de redonda es cuadrada. El ángulo que presenta este hilo tiene más poder de cizalla [. /. .]

Después de esta mezcla se tamiza manualmente por malla de 1 mm el lubricante Estearato de magnesio (el lubricante tiene que mezclarse poco tiempo para quedar superficial y que por sus propiedades hidrófobas no afecten a la disgregación del producto). El lubricante lo mezclaremos durante 5 minutos a la misma velocidad. El resultante de esta mezcla es la masa a comprimir.

4.3.- EL PROCESO DE COMPRESIÓN

El Bin con la masa a comprimir se acopla a la tolva de la máquina compresora. Utilizamos una máquina de comprimir rotativa Killian con alimentación forzada de granulado[9]. Se ajusta la velocidad de la máquina a 150 mil unidades / hora con un peso promedio por comprimido de 185 mg y una fuerza de compresión de 18 KN. Si los controles de IPC son correctos se pone en marcha la compresión. Se van realizando controles periódicos de IPC. Por la cantidad de granulado que hay se prevé acabar la compresión en unas 6 horas. Una vez reconciliado el rendimiento ya tenemos los núcleos disponibles para ser recubiertos.

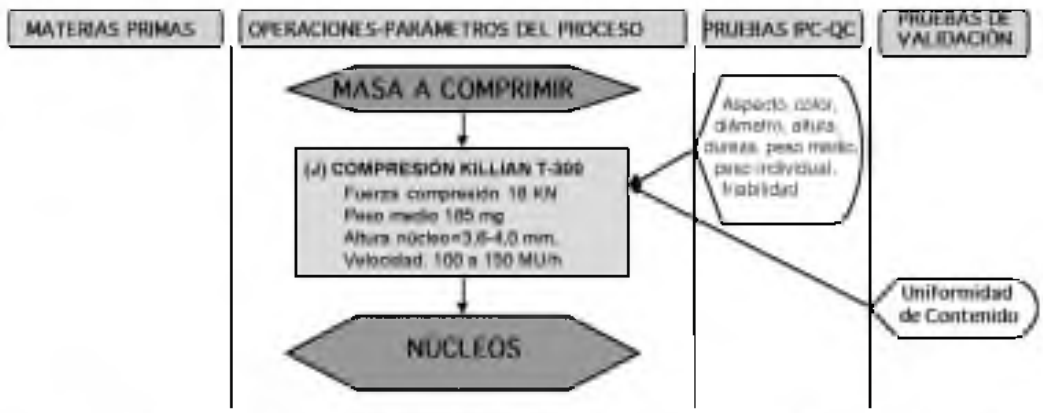


Figura 14.6. Diagrama de flujo del proceso de compresión del producto "A" de liberación retardada.

[...] y el tiempo de tamizado es más corto. La experiencia nos dice que únicamente no es favorable este tipo de tamices en caso de granulados higroscópicos o pegajosos (quedan más frenados y pegados al tamiz) y en caso de productos con gran proporción de cristales de medidas superiores a la malla (quedan atascados entre las caras planas del hilo) El ajuste del tamiz al rotor es importante hacerlo meticulosamente Máquina en marcha, con el tamiz limpio y sin producto, desde la posición más alejada rotor-tamiz, girando la rueda de aproximación punto a punto hasta que suene un leve rozamiento y entonces quitar el último punto

[9] Otras marcas son Fette, Manesty, Korsch . Disponen de una zapata de llenado con aspas que fuerzan el granulado a entrar en las matrices. En la actualidad todas disponen de sistemas automáticos de regulación: miden la fuerza necesaria para comprimir el granulado que hay en la matriz y relacionan si este esfuerzo es superior o inferior al previsto con que la cantidad de granulado también es superior o inferior al peso previsto.

5.- TECNOLOGÍA DE RECUBRIMIENTO PARA LA FABRICCIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN RETARDADA

Un mínimo de 4 horas antes de la aplicación del inicio del proceso de recubrimiento es conveniente preparar el barniz de celulosa coloreado, así dejamos tiempo para que desaparezca la espuma formada. En un depósito provisto de agitador, mezclamos los componentes en dos etapas de 30 minutos. Los 48,2 Kg de barniz obtenidos se reparten en dos alícuotas. Una se utilizará como barniz inferior con la misión de sellar poros y de eliminar restos de polvo superficiales para una mejor aplicación del barniz entérico. La otra mitad se utilizará como barniz superior para acabar de homogeneizar el color y para proporcionar una capa que evite la adherencia que puede causar el Eudragit. El barniz entérico es conveniente prepararlo justo antes de ser aplicado, bajo agitación suave. En su composición lleva emulsión antiespumante y puede ser usada inmediatamente. El Eudragit L 30 D 55 se incorpora tamizado por 500 µm para separar posibles coágulos que taponarían las pistolas. El amoníaco añadido evita en cierto modo que se formen más coágulos, pero no es conveniente que la agitación sea suave en todo momento.

El bombo que utilizamos para el proceso de recubrimiento es un Glatt Coater 1250. El aire es tratado de modo similar a un secador de lecho fluido, pero en este caso el equipo dispone de dos ventiladores, uno de impulsión y uno de extracción. De este modo se consigue generar una suave depresión el bombo. El depósito con el barniz coloreado inferior en continua y suave agitación es conectado a través de un distribuidor a una bomba peristáltica con 5 cabezales, uno para cada tubo, que alimenta a las 5 pistolas de pulverización. Las pistolas disponen de dos entradas de aire comprimido (filtrado por 0,22 µm) y una de líquido. De las dos entradas de aire una es de maniobra (acciona una aguja que sirve a la vez para taponar la boquilla de la pistola y para desobturarla durante el proceso) y la otra de pulverización que permite ser regulada para formar más o menos abanico. Las boquillas usadas son de 1,2 mm. La inclinación del cono de pulverización se recomienda en la línea de dos tercios superior del lecho de núcleos en movimiento y a unos 20-25 cm de los núcleos.

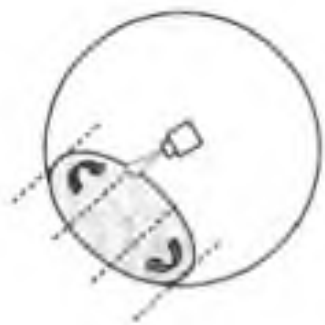


Figura 14.7. Esquema de la orientación y el punto apropiado de pulverización en un proceso de recubrimiento por barniz. (Autor: Jaume Miquel)

Hay muchas técnicas de recubrimiento por pulverización y todas se basan en encontrar un equilibrio entre los parámetros que intervienen. Por una parte el caudal de barniz aplicado y por otra parte las fuentes de energía para evaporar el solvente (agua en este caso): el caudal y la temperatura del aire de entrada. La temperatura del aire de salida nos da una idea de cómo está marchando el proceso y es sobre 1 o 2 °C más alta que la temperatura de los núcleos en el bombo. Por lo general una temperatura de aire de salida entre 37 y 41°C es correcta para un barniz acuoso de celulosa coloreado. Sin embargo el barniz entérico debe aplicarse a temperaturas más bajas y caudales importantes para que forme bien la película. En tal situación el secado debe potenciarse aumentando el caudal del aire de entrada. Si el equipo no dispone de un tratamiento efectivo de deshumidificación del aire de entrada, en las épocas en que aumenta la humedad ambiental (de junio a octubre en nuestra zona) puede ser necesario aumentar la temperatura del aire de entrada lo necesario para que el de salida sea +1°C. Hay que evitar procesos demasiado secos, con presencia de polvo en el bombo. También hay que evitar procesos demasiado húmedos, con adherencia de los núcleos entre ellos y a las paredes del bombo.

Los parámetros utilizados en el proceso de recubrimiento completo se esquematizan en la figura siguiente.

PARÁMETROS DE RECUBRIMIENTO "delayed release"	Temp aire entr. °C	Temp aire salida °C	Volumen aire entr. m^3/h	Caudal Barniz ml/min	Volumen Barniz l	Velocid. Bombo rpm	Presión pulverización bars	Tiempo aprox. min
APLICACIÓN 24,100 Kg BARNIZ INFERIOR (4 mg por núcleo)								
PRECALENTAMIENTO	**55**	**38**	**2200**	--	--	**intervalos**	--	**15**
RECUBRIMIENTO I	**49**	**37**	**2200**	**180**	**6**	**7**	**2**	**35**
RECUBRIMIENTO II	**49**	**37**	**2200**	**180**	**16**	**8**	**2**	**90**
APLICACIÓN 89,900 Kg BARNIZ ENTÉRICO (14 mg por núcleo)								
RECUBRIMIENTO I	**37**	**33***	**4000**	**160**	**6**	**9**	**2**	**40**
RECUBRIMIENTO II	**39**	**33***	**4000**	**200**	**6**	**9**	**2**	**30**
RECUBRIMIENTO III	**43**	**33***	**4000**	**320**	**77**	**9**	**2**	**240**
SECADO CONTINUO	**30**	**30**	**2500**	--	--	**2**	--	**1**
SECADO INTERVALOS	**30**	**30**	**2500**	--	--	**intervalos**	--	**10**
APLICACIÓN 24,100 Kg BARNIZ SUPERIOR (4 mg por núcleo)								
PRECALENTAMIENTO	**55**	**37**	**2200**	--	--	**intervalos**	--	**10**
RECUBRIMIENTO I	**49**	**37**	**2200**	**160**	**6**	**8**	**2**	**40**
RECUBRIMIENTO II	**48**	**37**	**2500**	**180**	**16**	**8**	**2**	**90**
SECADO CONTINUO	**30**	**30**	**2500**	--	--	**2**	--	**1**
SECADO INTERVALOS	**30**	**30**	**2500**	--	--	**intervalos**	--	**20**

Figura 14.8. Parámetros de un proceso de recubrimiento con barnices inferior, entérico y superior. (Autor: Jaume Miquel)

Al cambiar de barniz entérico a barniz superior es conveniente enjuagar las conducciones con agua purificada para eliminar restos del barniz entérico que pueda causar algún bloqueo.

A pesar de todas las precauciones tomadas la pulverización puede bloquearse eventualmente en algún momento del proceso debido a algún coágulo de Eudragit y suele ser práctico disponer de boquillas de recambio para resolver la situación lo más rápidamente posible.

Al final del proceso se determina la resistencia al jugo gástrico. Es importante observar de vez en cuando los comprimidos lacados en curso de esta determinación, ya que en caso de una eventual falta de enterismo, ayuda mucho ver en qué zona del comprimido se produce el hinchamiento[10]. Los puntos más comunes de falta de enterismo son:

- La ranura o los gravados del comprimido ➠ Causa: presencia de polvo, proceso demasiado "seco"
- El canto del comprimido ➠ Causa: abrasión, demasiada rotación en seco en algún momento o punzones en mal estado

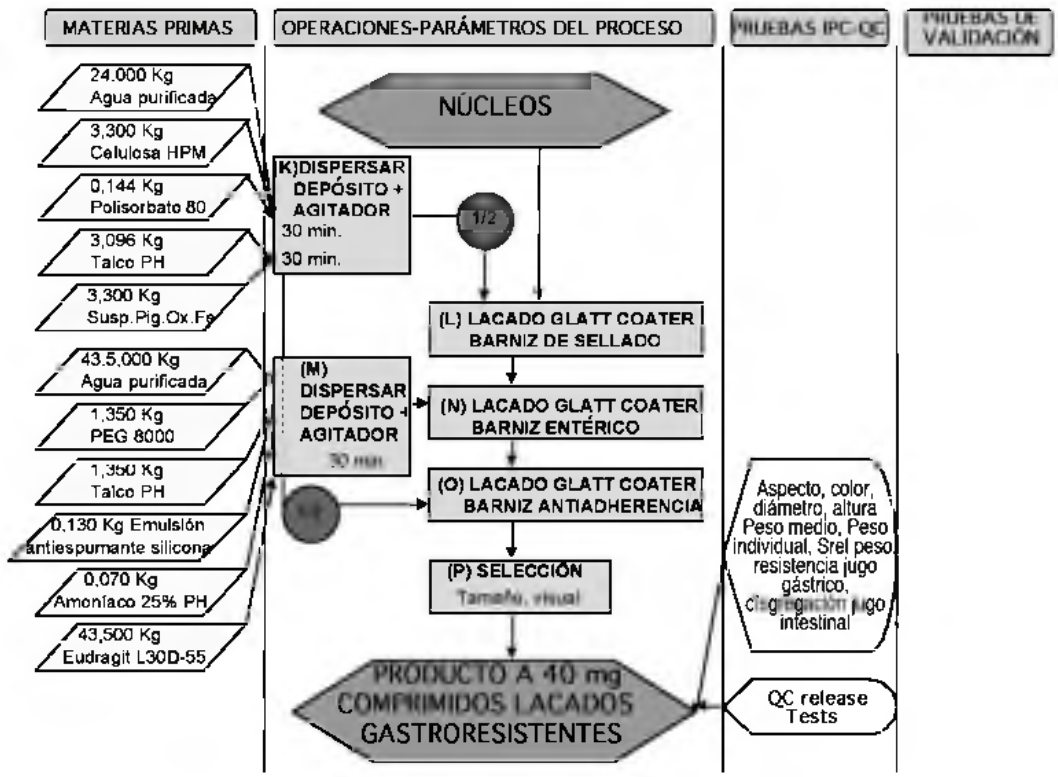


Figura 14.9. Diagrama de flujo del proceso de recubrimiento del producto "A" de liberación retardada.

[10] En general, "observación" y "lógica" son dos cualidades que resuelven una elevada proporción de las incidencias que puedan ocurrir en cualquier proceso.

6.- VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN RETARDADA

Las actividades de validación se pueden dividir en 3 fases, más una que sería el mantenimiento del proceso validado.

- **Realización del protocolo de validación.** Es la parte más importante y difícil de la validación, ya que en ella se definen qué actividades hay que realizar, las pruebas de control y los límites de aceptación.
- **Realización de los lotes de validación** y de las pruebas establecidas en el protocolo de validación. Es la fase más peligrosa, todos los errores tienen costes económicos significativos. En esta fase es muy importante la coordinación de personas y actividades.
- **Realización del informe de validación.** Es donde se recogen las conclusiones sobre el proceso junto con los datos elaborados y originales. Es importante la trazabilidad de los datos hasta su origen (donde se generaron). Un buen protocolo de validación favorece la realización del informe de validación. Sin embargo, la sensibilidad en la interpretación de los datos (más allá de si está dentro o fuera de límites un resultado) siempre está en manos del equipo de validación, y en este aspecto se valora muy positivamente disponer de un equipo de validación experto.
- Por último, es importante mantener un proceso en estatus de validado. Por ello, es necesario establecer un procedimiento de **mantenimiento** y de control de cambios.

6.1.- EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

El Protocolo de Validación es un documento donde se recogen las actividades que se pretenden realizar en la validación del proceso junto con las responsabilidades en la realización de las mismas.

Un resumen de las fases necesarias para la realización de un Protocolo de Validación son las siguientes:

- Análisis del proceso
- División del proceso en fases (Diagrama de flujo)
- Análisis de riesgo
- Plan de muestreo
- Plan de análisis
- Criterios de aceptación

6.1.1.- Análisis de riesgo

Las fases de fabricación son muy parecidas hasta la formación del comprimido que en este caso llamaremos núcleo. La siguiente fase es la de recubri-

miento. El recubrimiento puede tener diferentes utilidades, una función estética, una función de enmascarar el mal gusto del medicamento, y otras veces como en este caso tener una función vital para el correcto funcionamiento del medicamento. En este caso la fase de recubrimiento es la que confiere la característica de gastrorresistencia al producto.

Con objeto de no ser repetitivos sobre la validación de comprimidos, centraremos la mayoría de los comentarios de la validación sobre la característica de gastrorresistencia.

En la tabla adjunta se recogen las diferentes fases del proceso indicándose si se consideran críticas o no. No se tiene que confundir crítico con importante. En un proceso de fabricación todas las fases son importantes para obtener el producto dentro de los parámetros de calidad establecidos. La criticidad en cambio se tiene que evaluar en función de tres parámetros:

- La gravedad de la consecuencia. Para ello hay que preguntarse: ¿Si no va bien, qué consecuencias tendrá? ¿Qué parámetro de calidad vendrá afectado?
- La probabilidad de que suceda. ¿Es probable que pueda pasar el problema (la consecuencia) o es poco probable?
- La detectabilidad. ¿Se puede detectar en el momento que el proceso está fallando o se detectará en fases posteriores?

La fase de lacado se considera crítica; es la responsable del efecto de gastrorresistencia. Los núcleos son comprimidos normales, con la única diferencia de ser algo convexos para facilitar el lacado y que en las aristas o biseles no se dé un recubrimiento insuficiente. En esta fase pueden venir afectados muchos de los parámetros de calidad del producto.

- El aspecto. Esta fase es responsable del color, brillo, etc. Un mal lacado puede dar un color no uniforme, un aspecto rugoso, falta de brillo etc. Estos puntos son importantes ya que son los primeros que observa el paciente.
- La uniformidad de contenido. En los casos en que la dureza y friabilidad de los núcleos no sea adecuada para el proceso de lacado, los núcleos se pueden desmoronar o desgastar, afectando al contenido en sustancia activa del producto, además del aspecto.
- Productos de degradación. Durante el lacado los núcleos son humedecidos con las sustancias de la capa protectora disueltas en un solvente. Los solventes y en especial el agua favorecen los procesos de degradación. Es por eso que en este caso la primera capa que se da a los comprimidos es una capa protectora.
- Gastrorresistencia. Esta característica sólo depende de esta fase. Se considera crítica porque la consecuencia de no cumplirse sería tener un producto fuera de especificaciones. Además es una característica con dificultad de

detección ya que no se puede saber si se ha realizado correctamente hasta el final del proceso y realizando la prueba de control de gastrorresistencia. El tercer condicionante es la probabilidad de que pueda darse el problema de la no obtención de la gastrorresistencia en alguno de los comprimidos. Esta probabilidad es bastante alta. Hemos de considerar que en las aristas o biseles es más difícil recubrir con una cantidad uniforme y similar a la de las caras del comprimido, las marcas que a menudo llevan los comprimidos en que se indica el logo de la compañía o el código de producto también son un punto difícil de recubrir. Además el proceso de recubrimiento no es fácil, las boquillas de la pistola de spray se pueden obturar, puede bajar ligeramente la presión del aire comprimido, pueden caer gotas sobre los comprimidos, etc.

Gravedad alta indica que las consecuencias son graves para la calidad del producto. Probabilidad alta indica que el problema puede pasar a menudo. Detectabilidad alta indica que no se puede detectar fácilmente en el momento que sucede la desviación que dará lugar a la consecuencia. Se consideran críticos en esta validación aquellas fases que pueden crear un problema en que dos de las variables son altas. Este análisis se podría hacer con números. En ese caso los valores se multiplicarían y se considerarían puntos a tratar en la validación aquellos en que el valor obtenido fuera superior a un umbral marcado por el equipo de validación o por dirección de calidad en caso que fuera una directriz de la empresa.

6.1.2.- Muestreo

En este proceso cabe resaltar que la propiedad de gastrorresistencia se obtiene durante el proceso de recubrimiento. El proceso de recubrimiento a diferencia del de compresión (dosificación) se realiza sobre todo el lote a un mismo tiempo. El muestreo para la validación del proceso se debe realizar al final de la fase de recubrimiento. Es un muestreo que se debe realizar de manera homogénea en todo el volumen de lote. Si se realiza en el bombo de recubrimiento se debe tener especial atención sobre los ángulos en que se produce un menor movimiento de los comprimidos o donde es más difícil que llegue el spray de las pistolas.

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Premezcla de las materias primas de la fase interna	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido de la premezcla
Formación de la solución ligante	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Afecta a la compresibilidad de la mezcla	Dureza y friabilidad en los comprimidos
Humectación	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
Amasado	Crítico (Respecto la distribución de la sustancia activa) Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta Crítico (Respecto formación del granulado) gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir Afecta la formación del granulado y al tamaño de las partículas	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir Distribución del tamaño de partícula de la fase interna después de secada y tamizada
Tamización Húmeda	No Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: baja	Ayuda a deshacer la fase interna amasada y humeda en grumos más pequeños y homogéneos Comprobar que el tamiz no se ha roto	
Secado	No crítico. Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. baja	Seca el granulado húmedo de la fase interna. Comprobar que la humedad final obtenida está dentro de límites	Humedad de la masa al final del secado.

Tabla 14.1: Fases del proceso y evaluación del riesgo

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Tamización seca	No crítico. Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. baja	Rompe los aglomerados de la fase interna seca y de los excipientes de la fase externa que se añaden.	Distribución del tamaño de partícula de la fase interna después de secada y tamizada
Mezclado	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Puede afectar a la Uniformidad de Contenido de la Masa a Comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
Tamizado de Estearato Mg y Ác. Esteárico	No crítico. Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. baja	Romper los aglomerados	
Mezclado final	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
Compresión	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. alta Detectabilidad. alta	Influencia en la Dosificación del producto	-Unif. de Contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Test de Disolución -Prod. de degradación
Lacado	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Influencia es la capa que da el efecto retardante al comprimido	-Aspecto -Unif. de Contenido -Unif. de masa -Test de gastrorresistencia -Test disolución

Tabla 14.1: Fases del proceso y evaluación del riesgo (continuación)

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	CANTIDAD DE MUESTRA	Nº DE MUESTRAS	LOCALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS	RESPONSABILIDAD DEL MUESTREO
Premezcla de las materias primas de la fase interna	Uniformidad de contenido	250 mg	6	Según esquema	Control de calidad
Secado	Humedad final	3 g	6	Según esquema	Control en proceso
Tamización seca	Distribución del tamaño de partícula	30 g	3	Según esquema	Control en proceso
Mezclado final	Uniformidad de contenido	250 mg	10	Según esquema	Control de calidad
Compresión	-Uniformidad de contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Test de disolución -Productos de degradación	500 comp	Principio, final y cada 30 min	A salida de comprimidora	Control de calidad
Lacado	-Aspecto -Unif. de contenido -Unif. de masa -Test de gastrorresistencia -Test disolución	500 comp	3	En el bombo de recubrimiento, según esquema	Control de calidad

Tabla 14.2: Muestreo

6.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación

Las pruebas de validación tienen que estar perfectamente definidas, sobre documentos escritos y aprobados convenientemente. Los límites de aceptación vienen definidos por la farmacopea o en la fase de desarrollo del producto. Los límites no tienen por qué ser excesivamente estrictos si no es necesario.

La prueba de gastrorresistencia viene definida en la farmacopea europea. Esta prueba ya se ha explicado en el punto 3 del presente capítulo.

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	MÉTODO DE ANÁLISIS	LÍMITE DE ACEPTACIÓN	RESPONSABILIDAD DE LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS
Premezcla de las materias primas de la fase interna	Uniformidad de contenido	Adaptación del método de producto acabado	Valores individuales +/- 10% Valor medio +/- 5%	Control de calidad
Secado	Pérdida por secado a 105 C	Farmacopea europea	Límites aprobados en registro	Control en proceso
Tamización seca	Distribución del tamaño de partícula	Cascada de tamices	Toma de datos como referencia	Control en proceso
Mezclado final	Uniformidad de contenido	Adaptacion del método de producto acabado	Valores individuales +/- 10% Valor medio +/- 5%	Control de calidad
Compresión	-Uniformidad de contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Test de disolución -Productos de degradación	Métodos aprobados en el registro	Límites aprobados en registro	Control de calidad
Lacado	-Aspecto -Unif de contenido -Unif de masa -Test de gastrorresistencia -Test disolución	Métodos aprobados en el registro	Límites aprobados en registro	Control de calidad

Tabla 14.3: Pruebas de Validación y Límites de Aceptación

6.2.- OTRAS CONSIDERACIONES EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

La validación en campo

No comporta especial problema respecto al resto de validaciones. Especial cuidado se tiene que tener en obtener una muestra representativa en el proceso de recubrimiento. A menudo el proceso de lacado puede ser desigual. Incluso el diseño de algunas máquinas favorece zonas en que se quedan comprimidos que no circulan correctamente con el resto de comprimidos y por tanto quedan mal lacados. En esta fase es conveniente la presencia experta del responsable de la validación, por si es necesario realizar algún muestreo extra.

Otro aspecto importante es la llamada selección del producto. Especialmente en los procesos que tienen una fase de recubrimiento, esta fase de selección es muy útil. A menudo se dan casos de comprimidos que quedan enganchados por la película de recubrimiento. Realizar una selección del producto por tamaño (grosor) es conveniente para eliminar los comprimidos dobles.

Los procesos de recubrimiento donde se dan muchos comprimidos enganchados son problemáticos, no sólo por el aspecto final de los mismos, sino porque al desengancharse se daña la cobertura y este hecho puede afectar la gastrorresistencia del producto.

Si en el proceso siempre está definida una fase de selección de los comprimidos lacados, la muestra representativa del lote se debe tomar después del proceso de selección.

El informe de validación

Debe recoger los resultados obtenidos en las pruebas realizadas. En este proceso es importante recoger detalladamente las condiciones en que se ha realizado el recubrimiento y si se han producido desviaciones en el proceso. En general en los procesos de recubrimiento no automatizados, la adición de la capa gastrorresistente se realiza sucesivas veces hasta obtener la gastrorresistencia. Estas fases repetidas se supervisan mediante controles en proceso de evaluación de gastrorresistencia una vez acabada la fase. En estos casos es importante recoger detalladamente los parámetros de trabajo de cada lote y evaluar la consistencia de los datos del proceso interlotes.

La estabilidad del producto

En los estudios de estabilidad del producto, tan importante como la degradación de la sustancia activa es que mantenga la gastrorresistencia durante toda la vida del producto. Aunque este aspecto ya se ha evaluado en la fase de desarrollo del producto, ahora en la fase de industrialización y aprovechando los lotes de validación, es conveniente seguir el comportamiento de los lotes de validación respecto este parámetro. La creación de pequeños poros, así como pequeñas grietas que se puedan formar en la película de recubrimiento, llevarán a la pérdida de la gastrorresistencia.

7.- COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

"Son formas farmacéuticas de liberación modificada que muestran una liberación de la sustancia activa más lenta que las formas farmacéuticas de liberación convencional administradas por la misma vía. La liberación prolongada se consigue mediante una formulación o un método de fabricación especial."

Esta definición sencilla tomada del "Note for Guidance on Quality of Modified Release Products", (CPMP/QWP/604/96), de la Unión Europea, permite encuadrar toda una serie de productos que utilizando tecnologías muy diferentes consiguen una liberación de la sustancia activa prolongada en el tiempo.

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada persiguen tres posibles objetivos:

- **Alargar el tiempo de actividad terapéutica del producto.** De esta manera se puede reducir el número de tomas diarias de un medicamento. En las formas farmacéuticas que se administran por vía oral existe un número máximo de tiempo en que se puede prolongar esta acción. Este límite viene marcado por el tiempo de presencia del producto en el tracto gastrointestinal. Actualmente muchos de los productos que se administraban cada 4 horas, se pueden encontrar en presentaciones de 8 y 12 horas. De esta manera se mejora la posología del producto.
- **Reducir los efectos tóxicos.** Como se observaba en la primera figura del capítulo, la concentración de la sustancia activa en plasma debe superar un umbral para tener efectos terapéuticos, pero no debe superar un límite de concentración en que comienzan a darse comportamientos no deseados, llamado "zona de toxicidad potencial". Esta situación marca un límite máximo de dosis en las formas farmacéuticas convencionales. Estas dosis pueden ser mayores en las formas de liberación prolongada, ya que al tener una liberación más lenta la concentración plasmática de la sustancia activa no llega al nivel de concentraciones potencialmente tóxicas.
- **Otros efectos terapéuticos.** Puede ser necesario en algunas terapias reducir las fluctuaciones de concentración plasmática que se dan en administraciones repetidas de productos de liberación inmediata.

En este tipo de formulaciones son muy importantes algunos aspectos físico-químicos de la sustancia activa.

- Solubilidad. En sustancias activas de alta solubilidad este tipo de formulaciones ayuda a prolongar el efecto terapéutico. En cambio dejan de tener sentido en sustancias activas de baja solubilidad.
- Influencia del pH en la solubilidad. Estas formulaciones tienen una liberación de la sustancia activa en todo el tracto gastrointestinal, y en él se dan diferentes condiciones de pH. Es conveniente que el grado de liberación y absorción de la sustancia activa no se vea fuertemente alterado por los cambios de pH.
- Coeficiente de partición. Influye muy especialmente en los procesos de absorción de la sustancia activa. Además esta característica viene influenciada por el pH del medio.
- Tamaño de partícula y polimorfismo. Dos aspectos que influyen directamente en la capacidad de disolución de la sustancia activa.

De las posibles tecnologías que se pueden utilizar para obtener este comportamiento en el producto, en el presente capítulo se explicarán de una forma detallada y con ejemplos los procesos de granulación por pulverización y los procesos de granulación por "heat and cooling".

8.- PRUEBAS PARA EL CONTROL DE LA LIBERACIÓN PROLONGADA

Las formas farmacéuticas que estamos estudiando tienen por característica su liberación lenta respecto a la formulación convencional. Este tipo de liberación se tiene que producir en el interior del organismo de la persona que está siendo tratada. Sin embargo, no es posible evaluar el comportamiento de los lotes de desarrollo o fabricación de un producto mediante pruebas "in vivo". Es por esta razón que se han desarrollado las pruebas "in vitro".

Si conocemos la correlación entre los valores obtenidos "in vitro" y su comportamiento "in vivo", podremos prever a partir de los cambios observados "in vitro" los cambios en la seguridad y eficacia del medicamento. Gracias al conocimiento de esta relación se podrán realizar cambios en los procesos de escalado o variaciones en el proceso (incluso algunas variaciones de formulación) sin tener que realizar ensayos "in vivo" (de biodisponibilidad).

Si no conocemos esta correlación, el método "in vitro" sirve sólo de método de control para asegurar que no cambian las características inter-lotes.

En cualquier caso, el método "in vitro" debe ser capaz de discriminar lotes de producción en función de las variables críticas del proceso de fabricación. El desarrollo del método analítico debe tener en cuenta diferentes factores:

- El medio de disolución. El tipo de sales y tamponamiento, así como su concentración es importante.
- El pH. Deberá de comprobarse su correcto funcionamiento entre pH 1 y pH 6,8. Si en algún pH de este rango no es posible realizar la prueba, deberá justificarse, ya que son los pH fisiológicos en que el medicamento deberá desarrollar su acción.
- Los diferentes aparatos de disolución. Aunque actualmente se ha impuesto el aparato tipo USP, no debemos olvidar que hay más posibilidades. Productos de muy baja solubilidad pueden llegar a su concentración de saturación obteniendo de esta manera un comportamiento diferente "in vivo" que en el recipiente estándar de USP con capacidad máxima de 1 litro. En este tipo de casos existen aparatos (tipo "flow-cell") en que hay una renovación del medio de disolución que se adaptan mejor a las necesidades del método.
- Condiciones de agitación o adición de líquido.

En la validación del método analítico hay que prestar especial atención a la estabilidad de la sustancia activa en el medio de disolución, ya que estará varias horas en contacto con el medio de disolución (pH, tampones y

otros excipientes) y puede degradarse o interaccionar con los componentes del medio. Podría darse el caso de que un medicamento libere correctamente, pero al mismo tiempo se degrade por las condiciones del medio. Si no fuéramos conscientes de ello, al realizar el seguimiento de la liberación de este producto consideraríamos valores de concentración inferiores a los reales.

Cuando se estudian perfiles de disolución, se tiene que establecer un mínimo de 3 puntos además del 0. Se aconseja un primer punto cuando la concentración disuelta deba ser de 20-30%, con objeto de excluir un "dose dumping". Un segundo punto cuando la disolución deba ser cercana al 50%, es un buen indicador de la curva de disolución. Y un tercer punto al final del proceso de disolución para asegurar que se ha producido una disolución completa. En este punto se exige un grado de disolución superior al 80%.

A menudo se tienen que realizar tests de comparación de perfiles de disolución. En estos casos se suelen comparar 3 puntos de la curva de disolución de cada una de las formulaciones. En este estudio se excluye el 0 y sólo se acepta un punto con concentraciones superiores al 85%. Para este estudio, las concentraciones indicadas en el párrafo anterior son muy adecuadas. De cada formulación se realizan 12 perfiles individuales.

Si fueran formulaciones que liberan más del 85% de la sustancia activa en menos de 15 min (caso de muchas formulaciones de liberación convencional o inmediata), no es necesario realizar una evaluación matemática de similitud. Si por el contrario, que es nuestro caso, liberan la sustancia activa en un periodo superior a los 15 min, se deben utilizar las fórmulas matemáticas que vienen recogidas en el "Note for Guidance on Quality of Modified Release Products", CPMP/QWP/604/96, de la Unión Europea.

9.- TECNOLOGÍA DE GRANULACIÓN EN SPRAY PARA LA FABRICACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Los procesos de granulación por pulverización pueden realizarse en cualquier secador de lecho fluido que esté preparado a tal efecto. Esta preparación supone una parte mecánica: disponer de las aberturas necesarias donde colocar las pistolas, disponer de dos tomas de aire comprimido y una bomba peristáltica conectada al equipo; y supone una parte electrónica: el disponer del software para granulación por pulverización o alternativamente los mandos necesarios para regular esta operación de modo manual.

La pulverización en lecho fluido puede darse desde la parte inferior "botom spray", o desde la parte superior, "top spray", en "botom spray", más utilizado para el recubrimiento de pellets, las pistolas pulverizan desde abajo arriba y pueden ser varias pistolas (normalmente 3 dispuestas cada 120° en posición lateral en la cesta del secador) o una sola pistola central en la malla del fondo del secador. Este último caso existe en los secadores con dispositivo Wurster. Recordar que este sistema consta de los siguientes puntos:

1) Una malla en el fondo de la cesta que soporta los microgránulos con agujeros de diámetro creciente a medida que se aproximan al centro de la malla.
2) En el centro de la malla del fondo se halla la pistola de pulverización enfocada hacia arriba.
3) Dispone de un cilindro concéntrico vertical en el centro del secador.
4) Estas características implican que al pasar el aire, éste tiene más fuerza por la parte central que en la periferia, de forma que los microgránulos suben por el centro del cilindro cayendo por el lateral y así sucesivamente se mueven en continua convección a medida que se van recubriendo.

1 Posición de las pistolas y sentido del chorro en "bottom spray" lateral.
2 Posición de las pistolas y sentido del chorro "bottom spray" central tipo Wurster

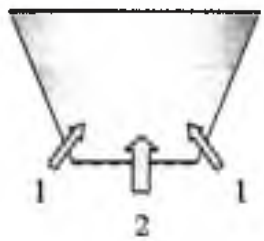


Figura 14.10.

En el "top spray", el cuerpo del secador dispone de varias aberturas laterales a distintos niveles (3 normalmente) donde instalar la lanza que en el extremo tiene el cabezal con la pistola de pulverización. En este caso el chorro apunta hacia abajo. Pueden utilizarse pistolas simples o múltiples. Para favorecer el reparto es más aconsejable utilizar un cabezal múltiple, triple en nuestro caso.

Adicionalmente a los parámetros habituales de regulación en un secador de lecho fluido, en el caso de granulación por pulverización es preciso poder regular la presión del aire de pulverización, el caudal de líquido de granulación (o velocidad de la bomba peristáltica), unos intervalos alternativos de pulverización y pausa de pulverización.

Durante los segundos en que periódicamente el secador sacude los filtros (período en el que no pasa aire de secado y el polvo queda en reposo) la pulverización debe estar parada para que el producto no se apelmace. Aún más, es conveniente que pare la pulverización unos segundos antes de empezar el tiempo de sacudida, para dejar secar el último líquido aplicado antes de que deje de pasar aire, y también que se reanude la pulverización unos segundos después de haber acabado la sacudida, cuando ya se está seguro de que pasa aire y el lecho fluido se ha restablecido. Para evitar este peligro de que el producto quede apelmazado existen secadores de doble cámara. En estos secadores existen dos cámaras superiores independientes cada una con su filtro de mangas (en este caso semicircular). El aire circula independientemente por cada una de ellas y el equipo está ajustado de tal manera que nunca sacuden las dos a la vez, sino que mientras sacude una por la otra sigue pasando aire y en el siguiente intervalo de sa-

cudida se producirá el caso opuesto. Estos secadores son especiales para granulaciones por pulverización en lecho fluido y la ventaja es la citada, que no se interrumpe el lecho ni la pulverización si no lo deseamos, lo que evita apelmazamientos del producto y bloqueos de las boquillas innecesarios.

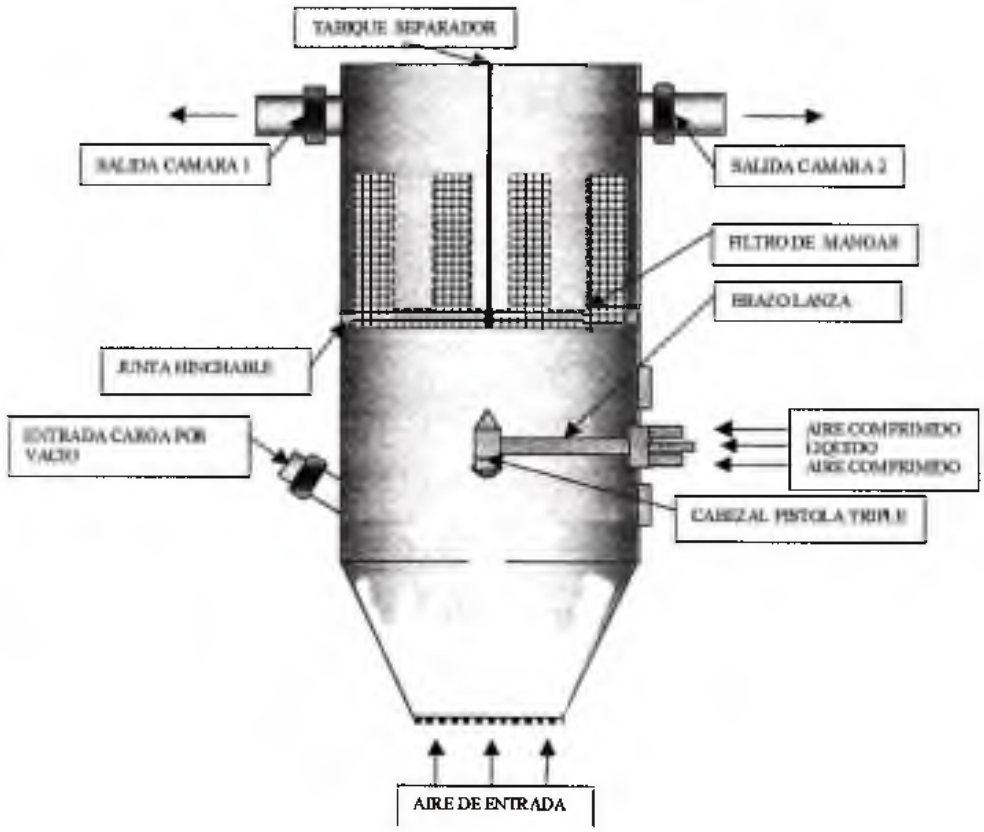


Figura 14.11. Esquema de un lecho fluido de doble cámara en proceso de pulverización con pistola triple. (Autor: Jaume Miquel)

10.- EJEMPLO DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA POR GRANULACIÓN EN SPRAY

En este apartado describiremos el proceso de fabricación de unos comprimidos lacados con liberación prolongada del principio activo. La propiedad de liberación prolongada se la confiere la granulación en lecho fluido por pulverización de una dispersión de Eudragit NE 30 D. Este excipiente suministrado en forma de dispersión acuosa con un 30% de materia seca, es un éster copolímero neutro de acrilatos y metacrilatos. Es insoluble en agua aunque en su pre-

sencia puede hincharse y tiene cierta permeabilidad. Sus propiedades no varían con el pH del medio.

10.1.- LA FÓRMULA

Producto B 100 mg "prolonged release"
comprimidos lacados

	Núcleos		Comprimidos lacados		Fórmula unitaria	
Peso medio:	240	mg	250	mg	250	mg
Peso LOTE:	120,000	Kg	125,000	Kg		
Unidades LOTE:	500,000	MU	500,000	MU		
Principio activo	50,000	Kg			100,0	mg
Lactosa	42,000	Kg			84,0	mg
Eudragit (R) NE-30-D (1)	40,000	Kg			24,0	mg
Agua purificada	2,000	Kg				
Aerosil (R) 200	0,800	Kg			1,6	mg
Lactosa	11,000	Kg			22,0	mg
Precirol	2,700	Kg			5,4	mg
Estearato Cálcico	1,500	Kg			3,0	mg
TOTAL GRANULADO / NÚCLEOS	120,000	Kg			240,0	mg
Agua purificada			24,000	Kg		
Celulosa HPM			2,800	Kg	4,5	mg
Polisorbato 80			0,140	Kg	0,2	mg
Talco PH			2,560	Kg	4,1	mg
Susp.Pig.óxidos hierro (2)			3,000	Kg	1,2	mg
TOTAL BARNIZ (3)			32,5	Kg	10,0	mg

(1): El Eudragit (R) NE30D tiene un 30 % de materia seca
(2): Consideramos una suspensión comercializada con un 25% de sólidos
(3): Se incluye un 25% adicional de barniz por pérdidas en proceso

Figura 14.12. Fórmula del producto B 100 mg de liberación prolongada. (Autor: Jaume Miquel)

En la figura 14.12 se esquematiza la fórmula del producto que vamos a denominar "B". Igual que lo explicado para la fórmula del producto A, en la primera columna se encuentran listados todos los componentes de la fórmula, en la segunda encontramos las cantidades de los componentes que constituyen el granulado y en la tercera las cantidades de los componentes del recubrimiento. Hay que tener en cuenta que los excipientes que posteriormente son evaporados, como el agua, no están incluidos en el peso de la formula que está en la cabecera de cada columna, ni en la fórmula unitaria de la cuarta columna (observar que algunos excipientes llevan líquidos evaporables en su composición). Esto es así porque, habitualmente, el agua que interviene en el proceso es eliminada en la misma cantidad durante el secado de forma que los restos de humedad que quedan en el producto están definidos por un rango alrededor de la humedad aportada inicialmente por cada componente.

En este caso se trata también de comprimidos lacados, pero el recubrimiento es simplemente un barniz coloreado a base de celulosa que no afecta en la liberación del principio activo. El barniz de recubrimiento también está incrementado en un 25% para compensar pérdidas por abrasión, aspiración y adherencia a la pared.

10.2.- EL PROCESO DE GRANULACIÓN

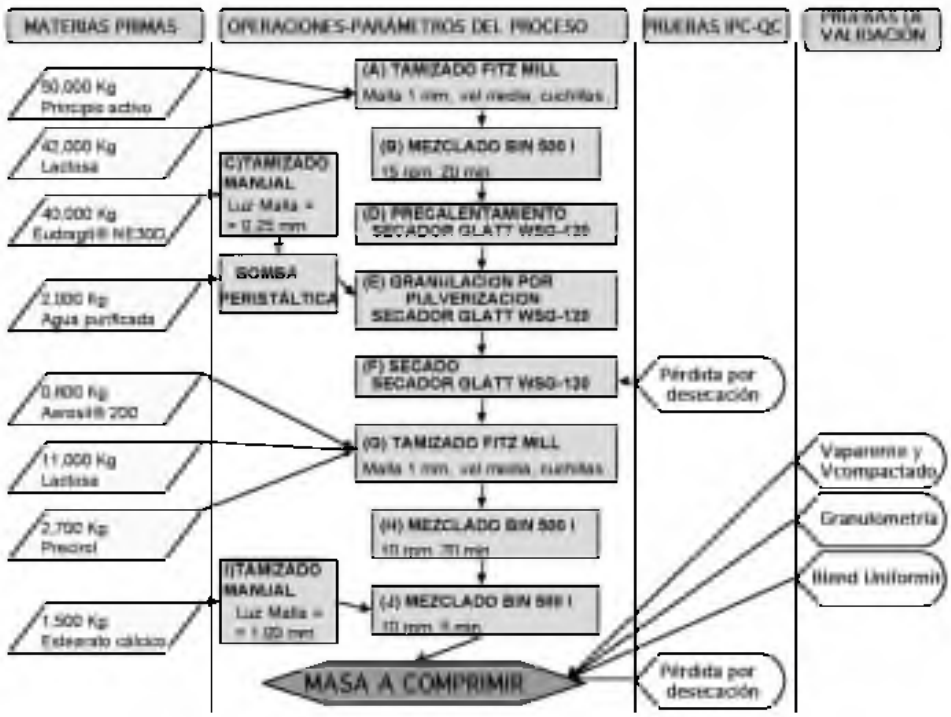


Figura 14.13. Diagrama de flujo del proceso de granulación del producto "B" de liberación prolongada.

Una vez identificados los componentes de la fórmula ya dispensados, se inicia el proceso preparando los componentes que van a granularse. Primeramente homogeneizando su tamaño de partícula moliendo el principio activo con lactosa por molino Fitzmill, dispuesto con un tamiz de malla de 1 mm de luz usando la velocidad media y cuchillas[11].Posteriormente se mezclarán en un Bin

[11]El molino Fiztmill dispone de un eje rotatorio interior con palas axiales que tienen por una cara afilada o cuchilla y otra cara plana o martillo. Este eje con palas puede disponerse en un sentido o en otro de forma que el impacto con el producto sea cuchilla que corta o martillo que pulveriza las partículas con su impacto. Habitualmente funciona a tres velocidades: lenta (1.400 rpm), media (2.250 rpm) y rápida (3.100 rpm). Las velocidades intervienen en la definicion del tamaño de partícula, cuanto más rápida, más tangencial coge la abertura de la malla y menor es el cernido.

de 500 litros a 15 rpm durante 20 minutos. Esta mezcla inicial se carga en el secador por vacío succionando desde el propio equipo. Realizaremos el proceso en un secador de lecho fluido de doble cámara, instalando en la posición media la lanza equipada con pistola múltiple, de tres boquillas de pulverización de 2,2 mm de diámetro.

El proceso de granulación por pulverización sucede en cuatro etapas. Inicialmente un precalentamiento del producto que sirve también para fluidificarlo en el cuerpo del secador, la temperatura de trabajo no será muy alta, 35-36 °C, ya que el excipiente así lo requiere. El Eudragit" NE 30 D, tamizado por malla de 0,25 mm, se introduce en un depósito conectado a la lanza de pulverización a través de la bomba peristáltica. Después de 5 minutos de precalentamiento empieza la primera fase de pulverización, hasta haber aplicado la mitad del líquido. La segunda pulverización se diferencia fundamentalmente en que hay un tiempo de pausa de pulverización más elevado para dar tiempo al producto a secarse y que no se apelmace. El Eudragit" NE 30 D forma película a partir de 25 °C. Durante la pulverización trabajamos alrededor de 20 °C de aire de salida para ir dejando evaporar el agua. Es durante el secado que se irá calentando poco a poco el producto formando la película insoluble. Los parámetros de proceso se resumen en la figura 25.15.

PARAMETROS DE GRANULACION POR PULVERIZACION "Prolonged release"	Fluidificar	Pulverizar 1	Pulverizar 2	Secar
Temperatura aire entrada (°C)	36	35	35	35
Presión pulverización (bar)	--	3	3	--
Temperatura aire salida (°C)	--	20	20	32
Caudal aire entrada (m^3/h)	1000	2500	2500	3000
Caudal pulverización (ml/min.)	--	400	450	--
Volumen pulverización (litros)	--	20	20	--
Tiempo sacudida (seg.)	15	15	15	15
Pausa sacudida (seg.)	30	30	30	75
Tiempo pulverización (seg.)	--	180	300	--
Pausa pulverización (seg.)	--	10	100	--
Tiempo proceso aprox. (minuto)	5	53	60	120

Secador de lecho fluido Glatt WSG-120 "doble cámara"
Bomba peristáltica Watson–Marlow
Brazo pistolas pulverización en posición media
Cabezal pistola triple, boquillas 2,2 mmØ, Abanico cerrado

Figura 14.14. Datos del proceso de granulación por pulverización del producto "B" 100 mg. (Autor: Jaume Miquel)

Una vez granulado y seco el producto (*Loss on Drying* = LOD, correcto), se tamiza por Fitzmill, dispuesto con un tamiz de malla de 1 mm de luz usando la velocidad media y cuchillas. Se añaden también los componentes de fase externa a la cesta del secador para tamizarlos conjuntamente con la fase interna.

Una molturación más fina o más gruesa puede acelerar o reducir la liberación del principio activo respectivamente. El proceso acaba mezclando en un Bin 20 minutos a 10 rpm fase interna y externa tamizadas excepto el lubricante. El lubricante se tamiza posteriormente por tamiz manual de 1 mm y se mezcla solo 5 minutos a la misma velocidad.

La compresión y lacado no los explicaremos aquí puesto podemos encontrar comentarios al respecto en los puntos 4.3 y 5 del apartado liberación retardada.

11.- VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA POR GRANULACIÓN EN SPRAY

En la validación de este proceso aplicaremos todos los conceptos y procedimientos explicados en el proceso validado anteriormente en este capítulo. Aparte de las tablas explicativas, sólo se añadirán comentarios de los aspectos diferenciales que se puedan presentar en este proceso.

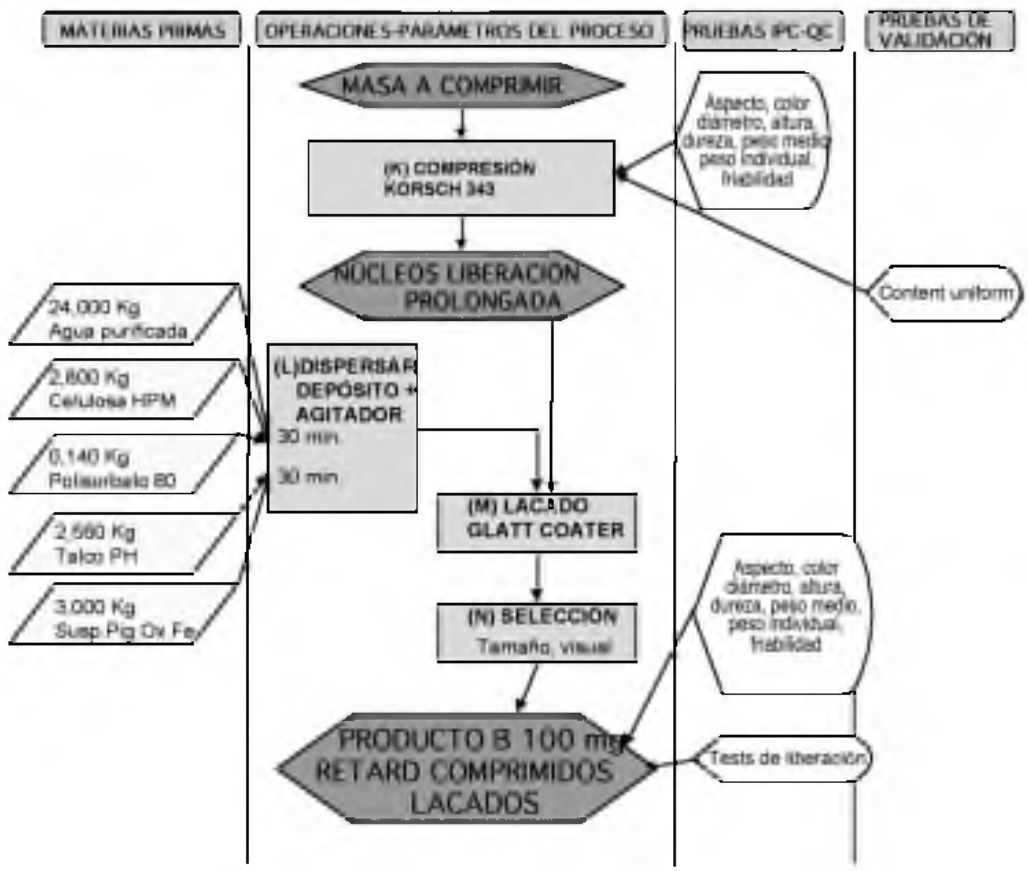


Figura 14.15. Diagrama de flujo del proceso de compresión y lacado del producto "B" de liberación prolongada.

11.1.- EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Las dos primeras fases del protocolo de validación (análisis del proceso y división del proceso en fases) se consideran recogidas en los puntos anteriores. Las fases restantes vienen recogidas a continuación.

11.1.1.- Análisis de riesgo

Es un proceso en que se fabrican comprimidos lacados, que se caracteriza por una granulación en spray que les da como característica una liberación prolongada a los comprimidos. El lacado que se da es estético y para enmascarar el mal sabor del comprimido.

Cabe resaltar dos puntos importantes. La característica de su liberación prolongada se obtiene en la generación del granulado, y en cambio esta característica no la podemos evaluar correctamente hasta que no hemos comprimido y obtenido los primeros núcleos. Además el proceso de lacado afecta o puede afectar ligeramente a la liberación de la sustancia activa. Por un lado en esta fase se da calor al producto, que en general retarda más la liberación de la sustancia activa, y por otro lado, se añade una capa protectora que también retrasa o puede retrasar en parte la liberación.

El análisis de riesgo del proceso se recoge en la tablas siguientes :

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Tamizado y premezcla de las materias primas de la fase interna	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido de la premezcla
Formación de la solución de pulverización	No crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. baja	Afecta al perfil de disolucion del producto final. Viene preparada y es analizada antes de su utilización	

Tabla 14.16: Análisis del riesgo

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Pulverización	Crítico (Respecto la distribución de la sustancia activa) Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
	Crítico (Respecto formación del granulado) Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Afecta la formación del granulado y al tamaño de las particulas	Distribución del tamaño de partícula de la fase interna después de secada y tamizada
	Crítico (Respecto perfil de disolución) Gravedad: alta Probabilidad: alta Detectabilidad: alta	Afecta de manera muy importante el perfil de disolución del producto acabado	Perfil de disolución en los núcleos
Secado	No crítico. Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: baja	Es el secado posterior a la granulación por pulverización. Se puede tener un punto final muy exacto	Humedad de la masa al final del secado
Tamización seca	No crítico. Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: baja	Rompe los aglomerados de la fase interna seca y de los excipientes de la fase externa que se añaden	Distribución del tamaño de partícula de la fase interna después de secada y tamizada
Mezclado	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
Tamizado de Estearato Mg y Ac. Esteárico	No crítico. Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: baja	Romper los aglomerados	
Mezclado final	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir

Tabla 14.16.1: Análisis del riesgo

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Compresión	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: alta Detectabilidad: alta	Influencia en la dosificación del producto. También aunque en menor grado puede afectar al perfil de disolución del producto y está relacionado con la dureza	-Unif de contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Test de disolución -Prod de degradación
Lacado	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Afecta ligeramente al perfil de disolución disminuyendo la velocidad de disolución. Además afecta al aspecto y puede afectar al contenido en caso de excesivo desgaste de los núcleos	-Aspecto -Unif de contenido -Unif de masa -Perfil de disolución

Tabla 14.16.2: Análisis de Riesgo

Gravedad alta indica que las consecuencias son graves para la calidad del producto. Probabilidad alta indica que el problema puede pasar a menudo. Detectabilidad alta indica que no se puede detectar fácilmente en el momento que sucede la desviación que dará lugar a la consecuencia. Se consideran críticas en esta validación aquellas fases que pueden crear un problema en que dos de las variables son altas. Este análisis se podría hacer con números. En ese caso los valores se multiplicarían y se considerarían puntos a tratar en la validación aquellos en que el valor obtenido fuera superior a un umbral marcado por el equipo de validación o por dirección de calidad en caso que fuera una directriz de la empresa.

11.1.2.- Muestreo

El muestreo no tiene aspectos particulares, ya que precisamente la fase más crítica en que se genera la característica que ralentiza la velocidad de liberación de la sustancia activa no se muestrea. Es difícil establecer una correlación entre las características del granulado y el perfil de disolución que obtendremos.

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	CANTIDAD DE MUESTRA	Nº DE MUESTRAS	LOCALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS	RESPONSABILIDAD DEL MUESTREO
Tamizado y premezcla de las materias primas de la fase interna	Uniformidad de contenido	250 mg	6	Según esquema	Control de calidad

Tabla 14.16.3: Muestreo

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	CANTIDAD DE MUESTRA	Nº DE MUESTRAS	LOCALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS	RESPONSABILIDAD DEL MUESTREO
Secado	Humedad final	3 g	6	Según esquema	Control en proceso
Tamización seca	Distribución del tamaño de partícula	30 g	3	Según esquema	Control en proceso
Mezclado final	Uniformidad de contenido	250 mg	10	Según esquema	Control de calidad
Compresión	-Uniformidad de contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Perfil de disolución -Productos de degradación	500 comp	Principio final y cada 30 min	A salida de comprimidora	Control de calidad
Lacado	-Aspecto -Unif de contenido -Unif de masa -Perfil de disolución	500 comp	3	En el bombo de recubrimiento. según esquema	Control de dalidad

Tabla 14.16.4: Muestreo

11.1.3.- PRUEBAS DE VALIDACIÓN Y LÍMITES DE ACEPTACIÓN

La prueba del Test de disolución viene definida en farmacopea. Se puede realizar en la fase de compresión sobre los núcleos, pero se verá alterada ligeramente en el proceso de recubrimiento, que es donde se deberán cumplir los límites de aceptación establecidos en el registro del producto. Es por esta razón que es conveniente poner límites ligeramente más estrechos en la fase de compresión. Estos límites son internos. El no cumplimiento de los límites internos utilizados puede significar una desviación del proceso que puede ser justificada, en cambio, el no cumplimiento de los límites indicados en farmacopea o en el registro del producto será una no conformidad.

A menudo en este tipo de procesos también se da un pequeño reajuste del perfil en los inmediatos días que siguen al final de la fabricación del lote. Vale la pena tenerlo en consideración. De esta manera se podría analizar el perfil de disolución una vez finalizada la fabricación, y volverlo a repetir un mes más tarde. En este caso los resultados deberían continuar estando dentro de los límites de aceptación.

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	MÉTODO DE ANÁLISIS	LÍMITE DE ACEPTACIÓN	RESPONSABILIDAD DE LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS
Premezcla de las materias primas de la fase interna	Uniformidad de contenido	Adaptación del método de producto acabado	Valores individuales +/- 10% Valor medio +/- 5%	Control de calidad
Secado	Pérdida por secado a 105 C	Farmacopea europea	Límites aprobados en registro	Control en proceso
Tamización seca	Distribución del tamaño de partícula	Cascada de tamices	Toma de datos como referencia	Control en proceso
Mezclado final	Uniformidad de contenido	Adaptacion del método de producto acabado	Valores individuales +/- 10% Valor medio +/- 5%	Control de calidad
Compresión	-Uniformidad de contenido -Aspecto -Unif de masa -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Perfil disolución	Métodos aprobados en el registro	Límites internos y aplicables a las diferentes muestras del proceso tomadas en el tiempo	Control de calidad
Lacado	-Aspecto -Unif de contenido -Unif de masa -Perfil disolución -Productos de degradación	Métodos aprobados en el registro	Límites aprobados en registro	Control de calidad

Tabla 14.17: Pruebas de validación y límites de aceptación

11.2.- OTRAS CONSIDERACIONES EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

La validación en campo

No comporta especial problema respecto al resto de validaciones. Es importante recoger perfectamente los parámetros del proceso de granulación y si es posible un registro continuo durante todo el proceso. Pérdidas de presión en el aire comprimido varían significativamente el tamaño y forma de los gránulos, y este efecto incide directamente sobre el perfil de disolución.

También tiene un efecto significativo, aunque no tan importante como la granulación, la fase de recubrimiento. Ello se debe al efecto de la temperatura que se da a los núcleos durante el lacado. La temperatura tiene un efecto sobre el Eudragit y otros productos retardantes que les hace incrementar ligeramente

su efecto. Por esta razón también es una fase en que se tienen que recoger con detalle los parámetros de trabajo, especialmente las temperaturas alcanzadas por el producto y el tiempo durante el que han estado sometidas.

El resto de fases son muy similares al resto de validaciones y no hay que tener más precauciones que las habituales.

El informe de validación

Más allá de recoger los datos y constatar que los resultados están dentro de los límites establecidos y de justificar las desviaciones, en este tipo de procesos es interesante evaluar la similitud entre los diferentes perfiles de disolución que se han obtenido. Ya sea a nivel intra-lote como a nivel inter-lotes. Se pueden aplicar los criterios recogidos en el "Note for Guidance on Quality of Modified Release Products", CPMP/QWP/604/96, de la Unión Europea.

Como en otros procesos también se pueden aplicar los índices de capacidad, incluso a los Perfiles de Disolución.

La estabilidad del producto

En los estudios de estabilidad del producto, tan importante como la degradación de la sustancia activa es que mantenga el perfil de disolución durante toda la vida del producto. Aunque este aspecto ya se ha evaluado en la fase de desarrollo del producto, ahora en la fase de industrialización y aprovechando los lotes de validación, es conveniente seguir el comportamiento de los lotes de validación respecto a este parámetro.

12.- TECNOLOGÍA DE "HEAT AND COOLING" PARA LA FABRICACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Se trata de un proceso de granulación por amasado en que no se incorpora una fase líquida como tal y por consiguiente tampoco es necesario un secado posterior. La fase aglutinante viene a ser un excipiente graso que se incorpora en forma sólida a la mezcla inicial de componentes de fase interna. Este mismo excipiente graso es el que le conferirá liberación prolongada a la forma farmacéutica producida. La etapa relevante del proceso se realiza en un mezclador granulador rápido que tiene que estar preparado para calentar y enfriar el contenido. En él, toda la fase interna es calentada a una temperatura tal en que el excipiente graso presente empieza a fundir. En este momento se considera que estamos en la fase de amasado y que aprovechamos la fluidez conferida al excipiente graso para repartirlo, lo más homogéneamente posible, por toda la masa de fase interna. Transcurrido el tiempo de amasado previsto, de-

volvemos al excipiente graso su consistencia original enfriando de nuevo la masa.

Para poder realizar este proceso, como decíamos, el mezclador granulador rápido (Tipo Collette Gral, por ejemplo) precisa de las siguientes características:

1. Cuba dotada de doble camisa. La pared del recipiente del mezclador granulador rápido (cuba) debe ser doble, conteniendo en su interior un serpentín que permita la entrada, circulación y salida de agua caliente o fría en las distintas fases del proceso, de modo que al calentarse o enfriarse la pared del recipiente, también se caliente la masa interior que en continuo movimiento va entrando en contacto con esta pared atemperada. La entrada y salida del serpentín deben ser por válvulas de conexión rápida, de modo que al desconectar los tubos de acometida y retorno del agua no se vacía el contenido del serpentín (evitando el goteo en la sala de proceso de un agua no deseada).
2. Calderín de agua callente. En zona técnica próxima a la sala de granulación debe estar el calderín de agua callente con: sistema de calentamiento del agua (con una o dos resistencias o con serpentín de vapor), termostato de regulación, bomba de recirculación y conducciones de acometida y retorno (con "by pass" seleccionable antes de llegar a la cuba).
3. Calderín de agua fría. Con sistema de refrigeración del agua, indicador de temperatura, bomba de recirculación y conducciones de acometida y retorno (con "by pass" selecclonable antes de llegar a la cuba).
4. Adaptación del cuadro de mandos de la máquina permitiendo: visualización de la temperatura de los calderines de agua fría y callente, visualización de la temperatura del producto, selección de reclrculaclón de agua caliente o recirculación de agua fría, temporizador que conecta y desconecta el granulador y mezclador de la máquina (permitiendo intermitencia de funcionamiento y paro).
   (La conexión o desconexión de los sistemas de calentamiento y enfriamiento se realiza en la sala técnica).
5. Tubos de acometida y retorno del agua fría o caliente, válvulas de selección de entrada/salida de cuba o "by pass" (en la sala de granulación).

13.- EJEMPLO DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA POR "HEAT AND COOLING"

En la figura 14.17 mostramos la fórmula del producto "C" 5 mg que nos servirá para describir el proceso de fabricación de un comprimido con granulación por "heat and cooling".

Los 4 primeros componentes de la fórmula constituirán la fase interna. Son tamizados por un tamiz vibratorio de 2 mm de luz de malla con el propósito de desapelmazar los posibles grumos. El tamizado es recogido en la cuba de un granulador mezclador rápido tipo Collette Gral. 300. En este caso no se realiza

premezcla dado que el proceso de calentamiento será suficientemente largo para ir mezclando homogéneamente todos los componentes.

Producto C 5 mg liberación prolongada comprimidos lacados			
	Núcleos	Comprimidos lacados	Fórmula unitaria
Peso medio:	200 mg	210 mg	210 mg
Peso lote:	160,000 Kg	168,000 Kg	
Unidades lote:	800,000 MU	800,000 MU	
Etilcelulosa	40,000 Kg		50,0 mg
Lactosa anhidra	14,000 Kg		17,5 mg
Alcohol cetílico	12,000 Kg		15,0 mg
Principio activo	4,000 Kg		5,0 mg
Lactosa anhidra	88,000 Kg		110,0 mg
Estearato de magnesio	2,000 Kg		2,5 mg
TOTAL GRANULADO / NÚCLEOS	160,000 Kg		200,0 mg
Agua purificada		24,000 Kg	
Celulosa HPM		2,800 Kg	4,5 mg
Polisorbato 80		0,140 Kg	0,2 mg
Talco PH		2,560 Kg	4,1 mg
Susp.Pig.óxidos hierro (1)		3,000 Kg	1,2 mg
TOTAL BARNIZ (2)		32,5 Kg	10,0 mg

(1): Consideramos una suspensión comercializada con un 25% de sólidos
(2): Se incluye un 25% adicional de barniz por perdidas en proceso

Figura 14.17. Fórmula del Producto "C" 5 mg de liberación prolongada. (Autor: Jaume Miquel)

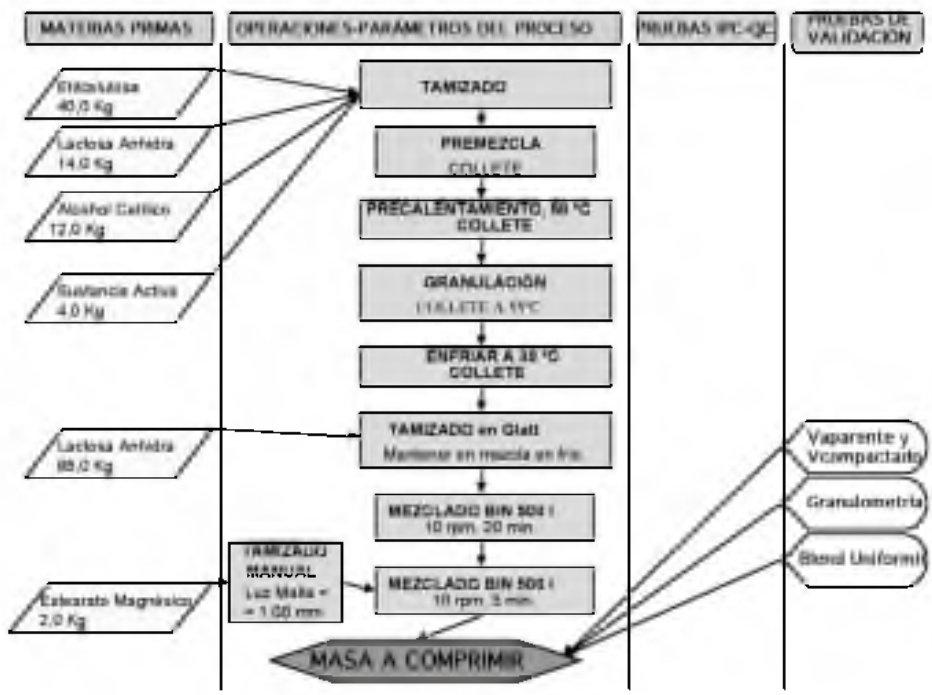


Figura 14.18. Diagrama de flujo del proceso de granulación del producto "C" de liberación prolongada granulado por Heat and Cooling.

En el esquema de la figura 14.19 puede intuirse fácilmente la aplicación de los recursos de los que debe disponer el equipo comentados en el punto anterior.

GRANULACIÓN POR "HEAT & COOLING"				
FASES DE PROCESO (en Collette Gral 300)	Granulador (velocidad)	Mezclador (velocidad)	Temperatura final producto	Tiempo orientativo
Mezcla y Calentamiento 1	1	1	50°C	20 min
Mezcla y Calentamiento 2	2	2	55°C	5 min
Enfriamiento	1 (5seg/1min)	1 (5seg/1min)	30°C	70 min

Figura 14.19. Parámetros de granulación por Heat & Cooling. (Autor: Jaume Miquel)

En la fase de mezcla y calentamiento 2 el excipiente graso ya está suficientemente ablandado para irse distribuyendo homogéneamente entre las distintas partículas de la fase interna. Posteriormente en la larga fase de enfriado sólo es necesario que funcionen mezclador y granulador 5 segundos cada minuto con las funciones de remover la masa cambiando la que está en contacto con las paredes frías y también para romper los grumos que se puedan ir formando al solidificar de nuevo el Alcohol Cetílico.

Una vez conseguida la temperatura deseada en el granulado, se descarga la Collette y el producto es tamizado conjuntamente con la lactosa de fase externa por una tamizadora de tamiz cónico con un diámetro de poro de 1 mm (tipo Glatt o Comil, aunque FitzPatrik y Frewitt tienen también sus modelos de este tipo). El tamizado es recogido directamente sobre un Bin de 500 litros.

Se realiza una primera mezcla de 20 minutos a 10 rpm. Tras esta mezcla se tamiza manualmente hacia el interior del Bin el lubricante Estearato de magnesio. El lubricante se mezcla, como es habitual, poco tiempo: 5 minutos a 10 rpm.

No entraremos en detalle en la compresión posterior del producto. Sólo **comentar que estos productos grasos suelen tener cierta tendencia a la adherencia a los punzones, causada principalmente por el calor que se genera en el proceso de compresión. Si esto ocurre puede ser necesario disponer de un sistema de enfriamiento y reducción de humedad en el aire de la sala de compresión.**

Igualmente tampoco comentamos el proceso de lacado, tratado ya en puntos anteriores.

14.- VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA POR GRANULACIÓN POR "HEAT AND COOLING"

En la validación de este proceso aplicaremos todos los conceptos y procedimientos explicados en los procesos validados anteriormente en este capítulo.

Aparte de las figuras explicativas, sólo se añadirán comentarios de los aspectos diferenciales que se puedan presentar en este proceso.

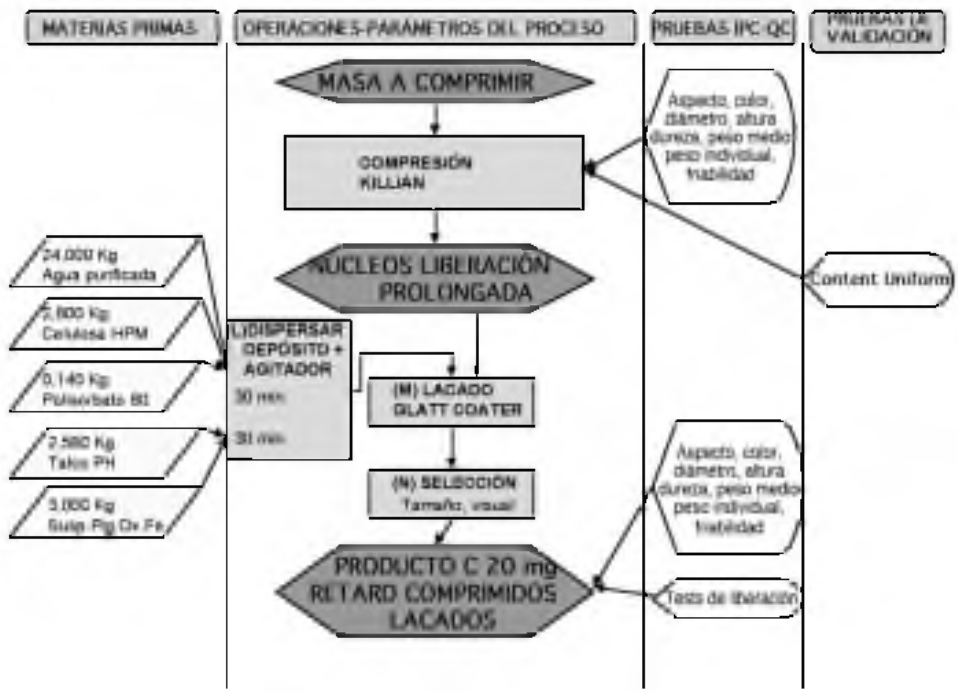


Figura 14.20. Diagrama de flujo del proceso de compresión y lacado del producto "C" de liberación prolongada.

14.1.- EL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Las dos primeras fases del protocolo de validación (Análisis del proceso y División del proceso en fases) se consideran recogidas en los puntos anteriores. Las fases restantes vienen recogidas a continuación.

14.1.1.- Análisis de riesgo

Es un proceso de fabricación de comprimidos lacados caracterizado por una granulación en caliente con un excipiente graso. El Alcohol Cetílico y la Etil Celulosa son los responsables de controlar la cesión de la sustancia activa. El Alcohol Cetílico da estructura a la matriz para comprimir, y la Etil Celulosa que es insoluble en agua independientemente del pH, actúa como barrera regulando el grado de penetración del agua en la matriz, y la difusión de la sustancia activa disuelta fuera de la matriz.

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Tamizado y premezcla de las materias primas de la fase interna	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido de la premezcla
Calentamiento	Crítico (Respecto perfil de disolución) Gravedad. alta Probabilidad. alta Detectabilidad. alta	Afecta de manera muy importante al perfil de disolución del producto acabado	Perfil de disolución en los núcleos
	Crítico (Respecto la distribución de la sustancia activa) Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
	Crítico (Respecto formación del granulado) Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Afecta a la formación del granulado y al tamaño de las partículas	Distribución del tamaño de partícula de la fase interna después de enfriada y tamizada
Enfriamiento	Crítico (Respecto perfil de disolución) Gravedad. alta Probabilidad. alta Detectabilidad. alta	Afecta al perfil de disolucion del producto acabado. La granulación se debe realizar sin que se llegue a formar una pasta	Perfil de disolución en los núcleos
Tamización seca	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: baja	Rompe los aglomerados de la fase interna seca y de los excipientes de la fase externa que se añaden. Es importante que no se caliente el granulado durante la tamización	Distribución del tamaño de partícula de la fase interna después de enfriada y tamizada
Mezclado	Crítico Gravedad. alta Probabilidad. baja Detectabilidad. alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir

Figura 14.21. Análisis de riesgo.

El proceso de compresión se tiene que realizar en frío para evitar que se enganche la masa de granulado a los punzones. Y el lacado es estético. Los com-

primidos antes de lacar tienen una tonalidad heterogénea ocasionada por el contraste entre los componentes grasos y no grasos. Una vez lacados, el aspecto es homogéneo, y el mal sabor queda enmascarado.

Otro aspecto a tener en cuenta en esta formulación es que la velocidad de disolución de la sustancia activa es superior a la velocidad de difusión en la matriz del comprimido. De esta manera el perfil de disolución del comprimido es independiente del proceso de disolución de la sustancia activa y queda sólo modulado por la velocidad de difusión.

El análisis de riesgo del proceso se recoge en la figura 14.22.

FASE DEL PROCESO	EVALUACIÓN DEL RIESGO	RAZONES	PRUEBA A REALIZAR
Tamizado de Estearato Mg	No Crítico. Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: baja	Romper los aglomerados	
Mezclado final	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Puede afectar a la uniformidad de contenido de la masa a comprimir	Uniformidad de contenido en la masa a comprimir
Compresión	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: alta Detectabilidad: alta	Influencia en la dosificación del producto. Poca influencia sobre perfil de disolución del producto. La dureza tiene que ser suficiente para que no disgregue el comprimido	-Unif. de contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Test de disolución -Prod. de degradación
Lacado	Crítico Gravedad: alta Probabilidad: baja Detectabilidad: alta	Afecta ligeramente al perfil de disolución disminuyendo la velocidad de disolución. Además afecta al aspecto y puede afectar al contenido en caso de excesivo desgaste de los núcleos	-Aspecto -Unif. de contenido -Unif. de masa -Pefil de disolución

Figura 14.22. Análisis de Riesgo.

Gravedad alta indica que las consecuencias son graves para la calidad del producto. Probabilidad alta indica que el problema puede pasar a menudo. Detectabilidad alta indica que no se puede detectar fácilmente en el momento que sucede la desviación que dará lugar a la consecuencia. Se consideran críticos en esta validación aquellas fases que pueden crear un problema en que dos de las variables son altas. Este análisis se podría hacer con números. En ese caso los valores se multiplicarían y se considerarían puntos a tratar en la validación

aquellos en que el valor obtenido fuera superior a un umbral marcado por el equipo de validación o por dirección de calidad en caso que fuera una directriz de la empresa.

14.1.2.- Muestreo

El muestreo no tiene aspectos particulares, ya que precisamente la fase más crítica en que se genera la característica que ralentiza la velocidad de liberación de la sustancia activa, no se muestrea. Es difícil establecer una correlación entre las características del granulado y el perfil de disolución que obtendremos.

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	CANTIDAD DE MUESTRA	Nº DE MUESTRAS	LOCALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS	RESPONSABILIDAD DEL MUESTREO
Tamizado y premezcla de las materias primas de la fase Interna	Uniformidad de contenido	250 mg	6	Según esquema	Control de calidad
Tamización seca	Distribución del tamaño de partícula	30 g	3	Según esquema	Control en proceso
Mezclado final	Uniformidad de contenido	250 mg	10	Según esquema	Control de calidad
Compresión	-Uniformidad de contenido -Aspecto -Peso -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Perfil de disolución -Productos de degradación	500 comp	Principio final y cada 30 min	A salida de comprimidora	Control de calidad
Lacado	-Aspecto -Unif. de contenido -Unif. de masa -Perfil de disolución	500 comp	3	En el bombo de recubrimiento, según esquema	Control de Calidad

Tabla 14.23: Muestreo

14.1.3.- Pruebas de validación y límites de aceptación

Como se ha comentado en el ejemplo anterior, la prueba del test de disolución viene definida en farmacopea. Se puede realizar en la fase de compresión sobre los núcleos, pero se verá alterada ligeramente en el proceso de recubrimiento, que es donde se deberán cumplir los límites de aceptación establecidos en el registro del producto. Es por esta razón que es conveniente poner límites ligeramente más estrechos en la fase de compresión.

Estos comprimidos también sufren un pequeño reajuste del perfil en los inmediatos días que siguen al final de la fabricación del lote. Por lo que también es conveniente repetir el perfil de disolución un mes después del fin de la fabricación.

FASE DEL PROCESO	PARÁMETRO A EVALUAR	MÉTODO DE ANÁLISIS	LÍMITE DE ACEPTACIÓN	RESPONSABILIDAD DE LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS
Premezcla de las materias primas de la fase interna	Uniformidad de contenido	Adaptación del método de producto acabado	Valores individuales +/- 10% Valor medio +/- 5%	Control de calidad
Tamización seca	Distribución del tamaño de partícula	Cascada de tamices	Toma de datos como referencia	Control en proceso
Mezclado final	Uniformidad de contenido	Adaptacion del método de producto acabado	Valores individuales +/- 10% Valor medio +/- 5%	Control de calidad
Compresión	-Uniformidad de contenido -Aspecto -Unif de masa -Dureza -Friabilidad -Disgregación -Perfil disolución	Métodos aprobados en el registro	Límites internos y aplicables a las diferentes muestras del proceso tomadas en el tiempo	Control de calidad
Lacado	-Aspecto -Unif. de contenido -Unif. de masa -Perfil disolución -Productos de degradación	Métodos aprobados en el registro	Límites aprobados en registro	Control de calidad

Tabla 14.24: Pruebas de validación y límites de aceptación

14.2.- OTRAS CONSIDERACIONES EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

La validación en campo

Es importante recoger perfectamente los parámetros del proceso de granulación y si es posible un registro continuo durante todo el proceso. En este sentido el parámetro más crítico es el control de la temperatura. La masa de fase interna tiene que llegar de manera homogénea en toda la masa a la temperatura de fusión del Alcohol Cetílico. Esto no es fácil, ya que se calienta la masa por contacto con la superficie de la vasija del granulador, y luego por el movimiento de las palas se tiene que difundir al interior de la masa. Parámetros como temperatura de la camisa calefactora de la vasija de granulación, temperatura del producto, tiempo y agitación deben recogerse con detalle.

En la tamización de la fase interna una vez granulada y enfriada hay que vigilar que no se vuelva a fundir la masa por el incremento de temperatura que se da en una tamización forzada. Es importante controlar la dificultad del tamizado recogiendo datos sobre el tiempo que dura la tamización, y si es posible de la temperatura que puede llegar a tener el granulado.

La fase de compresión también es crítica. La compresión se debe realizar a temperaturas frías, de esta manera se impiden procesos de enganchamiento de los comprimidos en los punzones. Por esta razón para prevenir el aumento de temperatura que se da en la comprimidora a velocidades altas se suelen comprimir este tipo de formulaciones a velocidades bajas. Durante la validación se deberán establecer los rangos de velocidad en los que se puede trabajar correctamente.

También tiene un efecto significativo la fase de recubrimiento. Ello se debe al efecto de la temperatura que llegan a tener los núcleos durante el lacado. Es una fase en que se tienen que recoger con detalle los parámetros de trabajo, especialmente las temperaturas alcanzadas por el producto y el tiempo durante el cual han estado sometidas.

El informe de validación

Más allá de recoger los datos y constatar que los resultados están dentro de los límites establecidos, y de justificar las desviaciones, en este tipo de procesos, es interesante evaluar la similitud entre los diferentes perfiles de disolución que se han obtenido. Ya sea a nivel intra-lote como a nivel inter-lotes. Se pueden aplicar los criterios recogidos en el "Note for Guidance on Quality of Modified Release Products", CPMP/QWP/604/96, de la Unión Europea.

Como en otros proceso también se puede aplicar los Indices de capacidad, incluso a los perfiles de disolución.

La estabilidad del producto

En los estudios de estabilidad del producto, tan importante como la degradación de la sustancia activa es que mantenga el perfil de disolución durante toda la vida del producto. Aunque este aspecto ya se ha evaluado en la fase de desarrollo del producto, ahora en la fase de industrialización y aprovechando los lotes de validación es conveniente seguir el comportamiento de los lotes de validación respecto este parámetro.

15.- BIBLIOGRAFÍA

- Hans Hess & Co. "Formas Farmacéuticas y su Aplicacion". Ed. Ciba-Geigy. 1984.
- "Guidelines on General Principles of Process Validation". Center for Drug and Biologics of the Food and Drug Administration. Mayo. 1987
- Berry. I. R & Nash. R A. Pharmaceutical Process Validation Dekker. 1993.
- Berg T. Humphreys P. Scherz B "Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture". Document PH 1/96 Convention for Mutual Recognition of Inspections in respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products. Enero 1996
- Bas E. "Validación de Procesos Farmacéuticos no Estériles. Criterios generales. organización y documentación". Industria Farmacéutica. Año II. nº 4. julio-agosto 1997. páginas 77-82.
- Salazar, R. "Estabilidad de medicamentos". Editado por AEFI, 1998.
- Salazar, R. & Co. Validación Industrial. 1999.
- Wachter A. "Choosing the most appropiete and most efficient approach to process validation" 1st Annual Institute of Validation Conference. Brussels. Enero 1999
- A.E.F.I. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria Monografía "Guía de protocolos de validación de procesos no estériles. Comisión de Normas de Correcta Fabricación" Sección Centro.
- John Sharp, "Quality in the Manufacture of Medicines and other Healthcare Products". Pharmaceutical Press, 2000.
- American Pharmaceutical Association. "Handbook of Pharmaceutical Excipients". A. H. Kibbe. 2000.
- Salazar. R. & Co. "Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos". 2001.
- European Pharmacopoeia. EDQM. 4ª Ed. 2001
- EUDRAGIT. "Acrylic Polymers for Controlled Release" (Catálogo CD) Röhm GmbH & Co. KG. Germany. 01/2002
- "Normas de Correcta Fabricación". Oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. 2002

TEMA 15.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE PELLETS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE OMEPRAZOL

Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción 509
2.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y farmacocinética 510
3.- Procedimiento de análisis del principio activo (Ph Eur) 511
3.1.- Características físicas y químicas 512
3.2.- Métodos de identificación y análisis del principio activo e impurezas 512
4.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar 513
4.1.- Tecnología: obtención de pellets por nebulización/pulverización sobre núcleo inerte 514
4.2.- Tecnología: obtención de pellets por extrusión-esferonización 521
5.- Fabricación y control de pellets por nebulización 522
5.1.- Protocolo de elaboración 523
5.2.- Protocolo de acondicionamiento 533
6.- Análisis del producto acabado (USP) 539
6.1.- Muestreo del producto acabado 539
6.1.1.- Muestras para análisis final / Químico y microbiológico 540
6.2.- Métodos de identificación y análisis del producto acabado (riqueza e impurezas) 540
6.3.- Programa de estabilidad del producto acabado 545
7.- Almacenamiento y distribución 546
8.- Anexo 1.- Ejemplo práctico de una guía de fabricación de omeprazol 547
8.1.- Protocolo de elaboración 547
8.2.- Protocolo de acondicionamiento 559
9.- Anexo 2 - Ejemplo práctico. Muestreo durante el llenado y acondicionamiento de cápsulas de omeprazol 582
9.1.- Muestreo para control de proceso durante el llenado de cápsulas de gelatina dura conteniendo pellets de omeprazol de 20 mg 582
9.2.- Muestreo para controles de laboratorio 583
9.3.- Muestreo de producto acabado 584
10.- Bibliografía 586

1.- INTRODUCCIÓN

Los pellets son gránulos de entre 0,5-2 mm de diámetro de forma esférica o semiesférica que pueden ser recubiertos o no, y se pueden dosificar en cápsulas y sobres monodosis o incluso pueden comprimirse.

Han tenido y tienen un gran éxito como formas de liberación modificada, ya que al tener la sustancia activa incorporada en multipartículas (pellets), tienen la ventaja de aumentar la biodisponibilidad del principio activo, aumentando la superficie específica frente a comprimidos, y contribuyendo a que su dispersión en el tracto gastrointestinal y absorción pueda ser más homogénea. Además las capas

poliméricas que condicionan las formas de dosificación denominadas "*delayed release*" y "*sustained ó extense release*", tienen una mayor seguridad en conservar su impermeabilidad hasta el lugar prefijado para la liberación del principio activo.

Precisamente omeprazol se presenta en el mercado en forma de pellets con cubierta entérica, (para evitar la acidez del estómago) dentro de cápsulas duras de glicerogelatina. La dosis más común es la de 20 mg.

Existen diversas técnicas de obtención de pellets. Las más utilizadas son: por nebulización del principio activo sobre un núcleo inerte y por extrusión y posterior esferonización. En el caso de omeprazol describiremos los dos metodos de elaboración.

2.- ACTIVIDAD TERAPÉUTICA. FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Actividad terapéutica

Omeprazol en la forma farmacéutica de pellets ha constituido una revolución en los últimos 20 años en el tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna incluyendo las que complican los tratamientos con los fármacos antiinflamatorios.

Propiedades farmacodinámicas

El omeprazol reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago, con sólo una dosis diaria.

Lugar y mecanismo de acción: el omeprazol es una base débil que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima H^+-K^+-ATPasa, es decir, la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden explicarse por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución: el omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto se administra en forma de microgránulos con recubrimiento entérico y encapsulados. La absorción tiene lugar en el intestino delgado completándose,

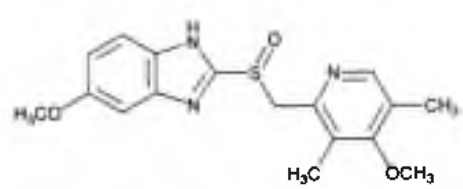
usualmente, a las 3-6 horas. Los parámetros AUC y $C_{máx}$ son proporcionales para un rango de dosis hasta 40 mg. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral es, aproximadamente, del 35% a las dosis de 20-40 mg, incrementándose hasta, aproximadamente, el 60% después de la administración repetida una vez al día. El volumen de distribución aparente en sujetos sanos es, aproximadamente, 0,3 l/Kg, observándose también un valor similar en pacientes con insuficiencia renal. En ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática, el volumen de distribución es ligeramente menor. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95%.

Metabolismo y excreción: la vida media de eliminación en plasma del omeprazol es habitualmente inferior a una hora y no se producen cambios en la vida media durante el tratamiento prolongado. El omeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente en el hígado. La mayor parte de su metabolismo depende de la isoenzima específica CYP2C19 (S-mefenitoína hidroxilasa) expresado polimórficamente, responsable de la formación de hidroxiomeprazol, el principal metabolito en plasma. De acuerdo con ello, como consecuencia de una inhibición competitiva, existe la posibilidad de interacción metabólica fármaco-fármaco entre omeprazol y otros sustratos para el CYP2C19. Los resultados de diversos estudios de interacción de omeprazol con otros medicamentos indican que la administración repetida de 20-40 mg de omeprazol no influye en ninguna isoenzima importante de CYP, lo cual se demuestra por la ausencia de interacción metabólica con sustratos de CYP1A2 (cafeína, fenacetina, teofilina). CYP2C9 (S-warfarina, piroxicam, diclofenaco y naproxeno), CYP2D6 (metoprolol, propanolol), CYP2E1 (etanol) y CYP3A (ciclosporina, lidocaína, quinidina. estradiol, eritromicina, budesonida).

3.- PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO (PH EUR)

Se ha de advertir al lector que es una traducción libre y resumen conceptual de la Ph Eur y USP, intentando resaltar los parámetros que consideramos más importantes. Asimismo, vale la pena recordar que los métodos descritos en farmacopeas se consideran validados y sólo es necesario realizar una verificación (comprobación).

Omeprazol contiene no menos que el 98,0 por ciento y no más que 102 por ciento de $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ 345.42, calculado sobre la base seca



1H - Benzimidazole, 5-methoxy - 2 - [[(4 - methoxy - 3,5 - dimethyl - 2 - pyridinyl) methyl] sulfinyl]-.

5-Methoxy - 2 - [[(4 - methoxy - 3,5 - dimethyl - 2 - pyridinyl) methyl] sulfinyl] benzimidazole.

3.1.- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y QUÍMICAS

Es un polvo blanco o sensiblemente blanco, muy poco soluble en agua, soluble en alcohol y cloruro de metileno y en metanol. Se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

Es un polvo muy sensible al aire, la luz, la humedad y a la temperatura. Se oscurece rápidamente en contacto con el aire y la luz, perdiendo actividad.

Inestable a pH ácido y estable a pH alcalino.

La conservación ha de ser en envases bien cerrados, y al abrigo de la luz y de la temperatura. Se aconseja almacenarlo a la temperatura entre 2 °C y 8 °C.

El omeprazol es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos.

Contenido de humedad (pérdida por secado). Secar el producto en vacío a 60 °C durante 4 horas: la pérdida de peso no ha de ser superior al 0,5%.

3.2.- MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO E IMPUREZAS

Identificación de omeprazol

Según Ph Eur, se puede realizar de tres maneras distintas:

a.- Tomar 20 mg de omeprazol. Disolver en una solución 0,1 M de hidróxido sódico y completar a 100 ml con la misma solución alcalina. Examinada de 230 a 350 nm la solución debe presentar 2 máximos de absorción respectivamente a 276 nm y a 305 nm. La relación (cociente) entre la absorbancia medida del máximo a 305 nm y la absorbancla del máximo a 276 nm es de 1,6 a 1,8.

b.- Examinar el omeprazol problema por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo, comparando con el espectro obtenido con omeprazol SCR (patrón) de farmacopea.

c.- Por cromatografía de capa fina, la mancha principal del cromatograma obtenido con la solución a examinar, ha de ser igual /parecida, en cuanto a su posición y dimensiones a la mancha principal del cromatograma obtenido con la solución patrón. El desarrollo de las dos manchas se realiza en la misma placa.

Se utiliza una placa recubierta de silicagel HF254. Desarrollado el cromatograma, se coloca la placa en una cuba saturada de vapores de ácido acético R. Las manchas viran a color oscuro (marrón).

Identificación y cuantificación de impurezas

Omeprazol puede presentar tres impurezas de degradación, denominadas A, B y C.

Para las impurezas A y B, se utiliza la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Disolver 0,50 g de omeprazol patrón en cloruro de metileno R y completar a 25 ml con el mismo disolvente (solución S).

La absorbancia de la solución S, medida a 440 nm, no ha de ser superior a 0,1 (este límite corresponde a 0,035 por ciento de impureza A o de impureza B de omeprazol).

Para la impureza C se aplica la cromatografía en capa fina.

Se prepara la solución problema y patrón de omeprazol, disolviendo el principio activo en una mezcla de cloruro de metlleno y metanol reactivos(R) y se colocan separadamente, 10 ul de cada solución sobre una placa recubierta de silicagel HF 254.

Una vez realizado el desarrollo cromatográfico, dejar secar la placa al aire y examinar después la placa en una lámpara de luz UV a 254 nm. Si aparece alguna mancha superior al Rf de la mancha de omeprazol, ninguna de ellas puede ser más intensa que la mancha del cromatograma obtenido con la solución testigo (patrón) que representa un 0,1% de impureza.

Análisis cuantitativo de omeprazol

En Ph Eur, se realiza la riqueza por potenciometría:

Disolver 1,1g de omeprazol en una mezcla de 10 ml de agua r y de 40 ml de alcohol R. Valorar con hidróxido sódico 0,5 M. Determinar el punto de neutralización por potenciometría.

La USP realiza un método cromatográfico por HPLC en donde se detectan también las principales impurezas descritas.

4.- ESTUDIO TECNOLÓGICO DE LA FORMULACIÓN A ESTUDIAR

En el desarrollo farmacéutico de una forma de dosificación, **en primer lugar se han de tener en cuenta las características físicas y químicas de la sustancia medicamentosa,** con objeto de conocer los principales parámetros que nos condicionarán la forma farmacéutica y de aquí una vez estudiada ésta, asumir los ensayos de biodisponibilidad y farmacocinética, con mayores y mejores probabilidades de éxito para obtener la finalidad primordial del investigador galénico, o sea, un medicamento eficaz, seguro y estable.

Paralelamente y al mismo tiempo, se han de estudiar las características físico-químicas de cada uno de los excipientes y las posibles incompatibilidades entre el principio activo y excipientes así como entre ellos mismos Tam-

poco, se ha de olvidar la posible interacción entre la forma de dosificación y el envase.

Teniendo en cuenta que los pellets en el comercio se presentan principalmente en cápsulas de gelatina dura conteniendo 20 mg de omeprazol, es por lo que si envasamos los pellets en cápsulas, lo primero que hemos de calcular es la cantidad de peso de pellets necesaria para llenar una cápsula del nº 0. También se envasan los pellets en sobres monodosis de complejo de aluminio.

4.1.- TECNOLOGÍA: OBTENCIÓN DE PELLETS POR NEBULIZACIÓN / PULVERIZACIÓN SOBRE NÚCLEO INERTE

Fundamento.- A partir de núcleos inertes, se nebuliza, sobre ellos, mediante pistolas pulverizadoras, una suspensión del principio activo con agentes filmógenos y opacos y se van mojando y secando uniformemente los núcleos, formándose capas (tipo cebolla), hasta conseguir el minigránulo o gránulo (denominado API-pellet).

A continuación y para proteger la degradación del omeprazol de la acidez del jugo gástrico se nebuliza sobre los pellets que contienen el principio activo una suspensión con el agente polimérico gastrorresistente, que forma una capa entérica que liberará la sustancia activa en el intestino delgado, salvando la acidez gástrica.

La maquinaria utilizada puede ser un equipo de lecho fluido (tipo Glatt, Hüttlin, Aeromatic, etc.) o un equipo de bombo de recubrimiento (tipo Pellegrini, Accela-cota, etc.).

Fórmula unitaria: cada cápsula / sobre monodosis contiene 20 mg de omeprazol.

Suponemos que por cápsula del nº 0, pondremos 233,5 ± 5% mg de pellets recubiertos, de acción diferida / retardada.

La fórmula que se presenta y que vamos a estudiar es la siguiente:

Fase A.- Capa interna

1.- Pellet inerte (1,0-1,2 mm) .....140,0 mg
2.- Omeprazol micronizado .....20,4 mg
3.- Fosfato disódico.....c.s.p. pH >9.....6 ,0 mg
4.- Dióxido de titanio.....7,0 mg
5.- Talco .....8,0 mg
6.- Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps).....6,0 mg
7.- Celulosa microcristalina .....5,0 mg
8.- Polietilenglicol 400 .....3,1mg

Peso parcial (API pellet).....193,5 mg

Fase B.- Capa externa

1.-Eudragit L30 D 55 (30% contenido en sólidos) .....90,0 mg
(equivale 27 mg sustancia seca) parcialmente neutralizado pH 5-6
2.-Hidroxipropilmetilcelulosa .....3,0 mg
3.-Talco .....3,75 mg
4.-Dióxido de titanio.....2,5 mg
5.-Trietilcitrato .....3,75 mg
Peso parcial capa externa.....40,0 mg

Peso total por cápsula del nº 0 .....233,5 mg ±%

Se supone que la fórmula escogida es la que está registrada en Sanidad y por lo tanto, es la que durante los estudios de desarrollo farmacéutico e industrial ha demostrado mejores resultados en relación a los estudios de estabilidad, biodisponibilidad y clínicos.

Se ha de recordar que existen diversas patentes mundiales de procedimiento de esta forma de dosificación, siendo la primera la de Astra, publicada en la oficina de patentes japonesa el 18 de mayo 1984. (Patent Abstracts of Japan, vol. 8, nº 106 (C-223) (1543), 18 mayo 1984).

De acuerdo con las características físicas y químicas de omeprazol, es obvio que una forma de dosificación oral de esta sustancia ha de estar protegida del contacto de la acidez del ácido gástrico, con el fin de alcanzar el intestino delgado sin degradación.

Para ello Eudragit L 30 D 55 es un polímero gastrorresistente que protege el tránsito de los pellets a través de la acidez del estómago y se disuelve a nivel del pH 5,5 en la parte inicial del intestino, liberándose el principio activo.

Los pellets / núcleos inertes comercializados en la industria farmacéutica pueden ser de varios tipos. Los núcleos a utilizar más aconsejables son los constituidos por celulosa microcristalina, ya que apenas sufren erosión en el proceso de pelletización. Tienen el inconveniente del precio.

Otros que se pueden utilizar son los de sacarosa almidón (8:2), más baratos que los de celulosa, pero no son tan duros como éstos, y presentan gran friabilidad durante la pelletización, por lo que es aconsejable recubrirlos lo más rápidamente posible.

En el comercio se encuentran de distintos tamaños.

El fosfato disódico tiene la función de estabilizar al omeprazol en la suspensión que se prepara para nebulizar sobre el núcleo las capas que se van poniendo, ya que el fosfato disódico (de carácter alcalino fuerte) facilita que la suspensión tenga un pH superior a 9. Asimismo incrementa la estabilidad de los núcleos de omeprazol, ya que disminuye la velocidad de formación de los productos de degradación, durante el almacenamiento, frente al calor, aire y luz. Es decir, aumenta el periodo de validez de este producto frente a las condiciones ambientales.

Función de los componentes en la fórmula

Capa interna	
Pellet inerte (1.0-1.2 mm)	Núcleo inerte de celulosa microcristalina
Omeprazol micronizado	API (Active Pharmaceutical Ingredient)
Fosfato disódico (Na2 HPO4)	Excipiente que al contactar con el agua la masa tenga un pH alrededor de 9, lo cual estabiliza al principio activo frente al calor y al aire.
Dióxido de titanio	Pigmento cubriente
Talco	Agente deslizante y secante
Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps)	Agente viscosizante
Celulosa microcristalina	Facilita el flujo de la suspensión y el secado de la cubierta
Polietilenglicol 400	Plastificante
Capa externa	
Eudragit L30 D 55	Polímero dispersable en agua gastrorresistente
Hidroxipropilmetilcelulosa	Agente cubriente, viscosizante y plastificante de la cubierta
Talco	Agente deslizante y secante
Dióxido de titanio	Pigmento cubriente
Trietilcitrato	Plastificante

Es evidente, y así se describe en las patentes, que en general sustancias de naturaleza alcalina, sean inorgánicas u orgánicas, pueden sustituir al fosfato disódico, protegiendo la degradación del omeprazol. Como ejemplo de compuestos inorgánicos citaremos hidróxidos de calcio, de magnesio y aluminio y de orgánicos trihidroximetilaminometano, guanidincarbonato sódico, guanidinfosfato disódico, etc.

Hoy día, existen en el mercado sales de omeprazol tales como por ejemplo el omeprazol magnésico, más estables que omeprazol, ya que su dispersión en agua tienen un pH alcalino. Sin embargo la metódica de fabricación es la misma que omeprazol , por lo que se han de tener en cuenta los mismos puntos críticos que explicamos aquí.

En el proceso de formación, por nebulización de los pellets de omeprazol, es de gran interés que **la humedad de los núcleos sea muy baja,** del orden ≤1%, ya que el contenido de humedad es un factor catalizador de la inestabilidad del omeprazol sobre todo en presencia de temperatura.

En este sentido se ha de pensar que en el mercado farmacéutico el envase primario de los pellets son cápsulas de gelatina dura que tienen un contenido

de agua del 12-13% y por ello se ha de tener en cuenta que puede haber con el tiempo y a temperaturas elevadas ≥ 40 °C, una emigración del agua de las cápsulas a los pellets dentro del envase secundario, el cual en el mercado es mayoritariamente de blister aluminio-aluminio, impermeable al vapor, con lo que la tensión del vapor de agua liberado de las cápsulas puede depositarse sobre el núcleo de los pellets de omeprazol, a pesar de la cubierta entérica, que los protege parcialmente.

Para eliminar esta probable migración del contenido de agua de las cápsulas de gelatina dura a los pellets, sería preferible poner los pellets en sobres unidosis tubulares o no, de complejos de aluminio (se acostumbra a utilizar polietileno 50 um–aluminio 9 um–poliéster 12 um) eliminando las cápsulas como envase / acondicionamiento primario.

Se ha de señalar que existen también pellets de omeprazol en cápsulas de gelatina dura, las cuales se colocan en frascos de vidrio con tapón especial conteniendo sustancias desecantes para evitar la probable migración del agua de las cápsulas a los pellets.

Dióxido de titanio. Es un pigmento de color blanco de gran poder cubriente que se utiliza en muchas formulaciones tópicas. En pellets, junto con el talco, tiene una función adsorbente, secante y lubricante, lo que facilita el secado de los pellets desde las primeras capas y que no se peguen entre ellos. También se utiliza junto con propilenglicol, talco y HPMC en suspensión acuosa para cobertura final de núcleos de pellets y comprimidos, así como enmascarar el mal sabor de las formas de dosificación sólidas.

Talco. Se utiliza como lubrificante en comprimidos y en esta formulación la presencia de taco y dióxido de titanio evitan que se peguen los núcleos entre sí y favorecen un reparto homogéneo de la dispersión nebulizadora.

Se ha de tener en cuenta que también se utiliza como dispersión retard en el desarrollo de formas de dosificación de *control – release* y como "*powder coating*" y adsorbente en *pellets extended-release* (de acción sostenida)

Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps). Es un agente filmógeno viscosizante y aglutinante, de tal manera que tiene dos funciones: facilita que la suspensión que se prepara sea estable y que los polvos que se dispersan queden ligados en las capas que se van formando.

Celulosa microcristalina. Agente que se utiliza en la industria farmacéutica para diversos usos. En esta fórmula facilita el flujo de la suspensión a través de las pistolas de pulverización y el secado de las capas que se van colocando.

Polietilenglicol 400. Los polietilienglicoles están descritos en USP y se utilizan en diversas formas farmacéuticas. En la fabricación de formas de dosificación recubiertas, los de bajo peso molecular (líquidos), como el polietilenglicol 400, se utilizan como plastificantes en productos microencapsulados, para evitar la ruptura de la capa polimérica y los de peso molecular de 6000 y superiores se utilizan como lubricantes en comprimidos solubles y efervescentes.

Eudragit L 30 D 55 (dispersión acuosa 30%), es un co polímero de ácido metacrílico –etil acrilato (1:1)– en dispersión acuosa al 30% (Ph Eur).

La dispersión contiene 0,7% de sodio laurilsulfato Ph. Eur./NF y 2,3% de polisorbato 80 Ph Eur/NF en sustancia sólida que actúan como emulsificantes.

El pH de la dispersión está entre 2,1-3,0 determinado según Ph Eur 2.2.3.

Para su empleo, se prepara una suspensión o dispersión con excipientes inertes. Se coloca nebulizando la dispersión sobre los núcleos, formándose una capa entérica gastrorresistente.

Es aconsejable poner en la dispersión un agente plastificante para que la membrana polimérica no se resquebraje y pueda aparecer alguna grieta.

Como agentes plastificantes se acostumbran a poner trietilcitrato, esteres de ácido ftálico, dibutilsuccinato, propilenglicol, estearato de polietienglicol etc., en la proporción entre el 5-10%, a veces incluso del 20% del polímero entérico. En la formulación propuesta se incorpora el trietilcitrato aproximadamente al 14%, como plastificante sobre la cantidad de polímero (calculado en sustancia seca).

Se ha de demostrar en los estudios de desarrollo que no existe incompatibilidad (interacción) entre la capa de principio activo omeprazol y el polímero gastrorresistente según el producto que elijamos. **En nuestro caso podría existir incompatibilidad entre el Eudragirt L30 D-55 y el omeprazol si estuvieran en contacto, ya que la acidez del Eudragit puede degradar el omeprazol. Recordemos que es inestable en medio ácido. Por ello es fácil pensar que sería aconsejable poner una capa intermedia inerte, por ejemplo una suspensión de hidroxipropiimetilceluiosa, propilenglicol, talco y bióxido de titanio, suficientemente espesa (aproximadamente de 10 micrómetros) y a continuación la capa polimérica entérica. De esta manera evitaríamos el contacto de la membrana polimérica y el omeprazol.**

Sin embargo si neutralizamos parcialmente la dispersión acuosa de Eudragit con hidróxido sódico 0,5N dejando un pH entre 4,0 -4,5 y posteriormente añadimos los excipientes inertes tales como hidroxipropiimetilceluiosa, talco, estearato de propilenglicol o una marca comercial que venda preparada esta mezcla de polvos, se obtiene una suspensión de este copolímero adecuada para nebulizar y que no es probable que sea incompatible con la capa que contiene omeprazol. De esta manera salvamos la probable incompatibilidad entre la capa de principio activo (API-pellet) y la capa entérica, ahorrándonos de poner una capa intermedia de separación, que alargaría el proceso con el consiguiente aumento de coste.

Existen otros ejemplos de incompatibilidad del polímero entérico con omeprazol. Se ha demostrado que si se utiliza una capa polimérica gastrorresistente de acetoftalato de celulosa existe interacción entre omeprazol y este producto, ya que el acetoftalato de celulosa tiene carácter ácido, por lo que en principio sería necesario poner una capa inerte intermedia, para evitar la degradación del omeprazol. En este caso, no es adecuado realizar una neutralización parcial de la dispersión de acetftalato de celulosa.

Trietilcitrato. Su principal función es como plastificante, en formas recubiertas, en especial comprimidos, cápsulas y pellets.

Es un líquido aceitoso claro y sin olor poco soluble en agua 1 en 15 de agua. Se ha de conservar bien cerrado y en lugar frío.

Está descrito en Ph Eur y USPNF.

Nota.- En el mercado farmacéutico existen diversas marcas comerciales, que incorporan una suspensión lista para su uso, con los excipientes que se utilizan para engrosar la cubierta, en las proporciones adecuadas y se entregan con el correspondiente certificado analítico.

Generalmente los componentes de esta suspensión son: hidroxipropilmetil celulosa, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Marcas conocidas son: Pharmacoat, Sepifilm, Instacoat aqua y Opadry (Colorcon).

Como ejemplo, Sepifilm, en una de sus formulaciones comerciales está compuesto por una suspensión lista para usar de 35-45% hidroxipropilmetilcelulosa, 27-37% celulosa microcristalina, 6-10% estearato de PEG, 18-22% dióxido de titanio. También se presenta en gránulos fácilmente dispersables.

Conocida la función de cada uno de los componentes de la fórmula y realizado el análisis del riesgo, sabremos los puntos críticos de la fórmula, por lo que podremos conceptualmente elegir y describir el método de fabricación más adecuado.

Tecnología por pulverización

La metódica a seguir será la siguiente:

Condiciones de la sala de elaboración: humedad controlada ≤ 30% y temperatura de 22 ºC ± 2 ºC

El aire de entrada al equipo Tipo Wurster o Hüttlin ha de ser desecado previamente a través de un Munster o por una batería de frío. El contenido de agua del aire a la entrada del equipo ha de estar entre 4-6 gramos de agua por kilogramo de aire (ver diagrama de Mollier, Libro de Tecnología Farmacéutica editado por R. Salazar, tema "Secado en la industria farmacéutica", página 559, Jaume Cusco Muste).

Según el tamaño de núcleo inerte a utilizar se han de colocar en el equipo filtros de distinto tamaño. Normalmente la casa constructora indica el filtro adecuado para el tamaño de pellet a sprayar, siendo éste un parámetro que se ha de tener en cuenta para obtener un rendimiento óptimo del proceso.

Fase A: Preparación de la fase interna (API- Pellet)

1. Se prepara una dispersión acuosa con ultraturrax de los componentes sólidos en agua purificada, durante 10 minutos. Tamizar por 0.2 mm de luz (ASTM 60).

2. Los gránulos inertes (núcleos inertes) se suspenden en el lecho fluido de aire caliente que dispone del dispositivo de recubrimiento, sin superar los gránulos la Tª de 50 °C. Secar a esta temperatura durante 15 minutos y comprobar (sólo durante la validación) el contenido de humedad de los pellets, que ha de ser ≤ 1%.
3. Si los gránulos no son suficientemente duros, no se hará esta operación, y se determinará la humedad de los pellets antes de empezar, mediante balanza termogravimétrica. Humedad de los pellets inertes < 2%.
4. Pulverizar la dispersión acuosa interna con el principio activo sobre los gránulos inertes (Tª entrada 60-65 °C y Tª de salida 40 °C).
5. Secar con aire caliente sin sobreparsar los pellets la temperatura de 40 °C. hasta que la humedad de los pellets sea ≤ 1%.
6. Tamizar los pellets para eliminar el polvo y los pellets irregulares.
7. Calcular peso neto y rendimiento.

Fase B: Preparación de la fase externa

1. Poner los pellets de la fase anterior (API- Pellets) en la cesta del lecho fluido y calentar los pellets a 29 °C.
2. Paralelamente preparar la dispersión del Eudragit L30D 55 con agua purificada, utilizando ultraturrax durante 10 minutos. Regular la temperatura a 15-20 °C y añadir lentamente los otros excipientes. Comprobar que la dispersión de todos los componentes tiene un pH superior a 4,0. Si es necesario, neutralizar hasta pH 4,0-4,5 con solución 0,5 N de hidróxido sódico. Tamizar por 0,2 mm de luz (ASTM 60).
3. Pulverizar la dispersión, manteniendo la temperatura inferior a 20 °C sobre los pellets de la fase A. Procurar que la temperatura del producto no pase de 29 °C (25-28 °C).
4. Secar 10 minutos a 40 °C y subir posteriormente a 50 °C, 15 minutos, sin sobrepasar los 50 °C.
   Tomar muestra para control de proceso: mirar humedad.
5. **Curarizar la membrana:** continuar calentando el producto 1 hora a 50 °C. Tomar muestra para comprobar que no ha variado el perfil de disolución (sólo en la validación). Calentar 1 hora más a 50 °C y tomar de nuevo muestra y ensayar el perfil de disolución (sólo en la validación).
   El perfil de disolución ha de ser el mismo a partir de una hora de calentamiento del producto a 50 °C.
   De esta manera se asegura la estabilización de la membrana con el tiempo y por consiguiente el perfil de disolución permanecerá constante.
6. Almacenar los pellets de producto terminado en contenedores de acero inoxidable de cierre hermético.
   (Se pueden colocar en el interior del contenedor como seguridad bolsas de tela con 100 g de silicagel recién regenerado, dentro de bolsas de polietileno

selladas, con objeto de preservar los pellets de la humedad. Por cada 5 kg de producto se colocan 2 bolsas de 100 gramos).

Todo el proceso está controlado por un PLC (***Program Logic Control***), que de manera automática da las órdenes de trabajo a los diferentes elementos reguladores (presión, temperatura, tiempo, etc.).

4.2.- TECNOLOGÍA: OBTENCIÓN DE PELLETS POR EXTRUSIÓN - ESFERONIZACIÓN

Desde la primera patente ya citada de Astra, se contempla también la fabricación de pellets por extrusión- esferonización.

Fundamento: a partir de una mezcla de polvos en los que se incorpora el omeprazol, se amasa esta mezcla con solución aglutinante, que puede ser acuosa o alcohólica, por ejemplo de polivinilpirrolidona, que es soluble en agua y alcohol. Otras veces se disuelve el principio activo en la solución aglutinante acuosa u orgánica (etanólica o cetónica) y con ella, se amasa la mezcla de los otros componentes. Posteriormente se pasa por un extrusionador, en donde al mismo tiempo que se granula la masa se va cortando en pequeños gránulos.

A partir de aquí se añaden en continuo a un esferonizador, que redondea los gránulos y obtenemos microgránulos, denominados corrientemente pellets, los cuales posteriormente se secan en estufa de bandejas o en un secador de lecho fluido.

De tal manera que en una segunda fase se pulveriza el polímero con propiedades gastrorresistentes sobre estos núcleos para formar la capa entérica.

Muchos autores aconsejan que cuando la dosis a administrar al enfermo es superior a 30 mg es preferible elaborar pellets por este sistema, ya que el pellet elaborado por nebulización / pulverización, podría ser bastante grande y el tiempo de elaboración sería más largo. Además este método de extrusión-esferonización puede tener la ventaja de que si la sustancia activa es fácilmente degradable por la presencia de agua y calor, es a veces aconsejable utilizar el sistema de extrusión y posterior esferonización mediante elaboración en medio hidroalcohólico. Otras veces se utiliza ésta técnica, como ya se ha citado, en medio acuoso.

Desde un punto tecnológico, coincidimos en que si se utilizan dosis de 20 mg es preferible utilizar la elaboración de los pellets por nebulización, ya que el proceso tiene menos fases y por tanto puede ser más corto. También se ha de destacar que en el caso de preparación de pellets por nebulización, se utiliza un solo tipo de maquinaria (secador-nebulizador por lecho fluido tipo Wurster Glatt o, Hütlin, etc.), mientras que con la técnica de extrusión-esferonización, como mínimo se necesitan tres máquinas: mezclador-amasador, esferonizador y secador nebulizador por lecho fluido para colocar en el caso del omeprazol, la capa entérica.

Por lo tanto, éste método es más laborioso que el de pulverización, ya que aquí se ha de elaborar el pellet y una vez obtenido se realiza la cobertura entérica. En el caso de utilizar la metódica de pulverización partimos de un núcleo inerte que compramos y nos ahorramos etapas. Además se ha de indicar que la calidad del pellet en su forma externa es más homogénea.

Los excipientes que suelen utilizarse para elaborar pellets de omeprazol por la técnica de extrusión-esferonización son celulosa microcristalina, lactosa y manitol como excipientes mayoritarios, y fosfato disódico o fosfato dicálcico, con objeto de que la masa tenga pH alcalino.

Una fórmula como ejemplo a elaborar puede ser la siguiente:

Para 100.000 cápsulas o sobres monodosis de 20 mg (0,020 g), conteniendo por cápsula/ sobre 200 mg de pellets (0,200 g). La metódica a seguir será la siguiente:

Fase I: mezcla de polvos sin principio activo

Manitol	16150 g
Lactosa anhidra	800 g
Hidroxipropil celulosa	600 g
Celulosa microcristalina	400 g

Fase II: solución acuosa con API para amasar

Omeprazol	2000 g
Sodio lauril sulfato	50 g
Fosfato disódico (Na2 H PO4)	80 g
Agua purificada	4400 g

Fase III: amasar y extrusionar la masa en pequeños gránulos

Fase IV: tamizar para seleccionar el tamaño de los gránulos

Fase V: secar los gránulos en estufa de bandejas o en secador de lecho fluido tipo Wurster. Esta fase terminada es equivalente a la fase interna A (API-pellet) que se ha descrito anteriormente en la elaboración por nebulización.

Fase VI: nebulizar los núcleos con la solución acuosa del poliméro gastrorresistente Eudragit L 30 D 55 preparado igual como se explica en la Fase B (preparación de la fase externa), del método de obtención de pellets por nebulización y con el mismo aparato tipo Wurster (Glatt o Hüttlin).

5.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE PELLETS POR NEBULIZACIÓN

La secuencia de las actividades que estudiaremos será en principio la misma que ha de componer la documentación de un lote industrial de omeprazol cápsulas.

Los factores críticos a tener en cuenta para el proceso de elaboración han de estar confirmados en primer lugar con la validación del proceso y estarán relacionados con la estabilidad del principio activo. En este caso, las temperaturas del lecho fluido son críticas, puesto que pueden afectar a la estabilidad del omeprazol, con lo cual será clave asegurar las condiciones de recubrimiento y secado. También es crítico el % de la dispersión de recubrimiento, la presión de atomización que se utilice, para que sea el adecuado a la forma farmacéutica y en el caso de los pellets de omeprazol, que nebulizamos una suspensión acuosa, se sequen los pellets desde las capas inferiores y no degrade al principio activo.

Se ha de tener en cuenta que generalmente el espesor de la capa entérica ha de ser superior a 10 micrómetros (de 10-15 micrómetros) y en relación al aumento de peso en relación al núcleo inicial será del orden del 10 -12% como mínimo.

Otro factor a tener en cuenta si queremos conseguir pellets con una humedad baja, inferior o igual al 1% es poner a la entrada del equipo un desecador con objeto que el aire siempre tenga un contenido de humedad bajo, entre 4-6 g de agua por kg de aire.

5.1.- PROTOCOLO DE ELABORACIÓN

En la guía de fabricación, se resumen en forma secuencial todas las actividades a desarrollar. A medida que se van efectuando cada una de las actividades y/u operaciones, ha de haber la firma de dos personas, que aseguran que la operación efectuada es correcta y que se ha comprobado. Si el método de fabricación está informatizado, las comprobaciones de todos los pasos estarán en el programa del ordenador. Es conveniente que las distintas actividades de los protocolos de elaboración y acondicionamiento vengan en hojas separadas y agrupadas, las cuales estarán perfectamente identificadas con el nombre de la especialidad, nº de lote, forma farmacéutica, cantidad teórica, fecha de elaboración, guía maestra nº___, etc., pudiendo variar el formato de un laboratorio a otro.

En general han de ser suficientes para comprobar todos los pasos realizados y que se han seguido las Buenas Prácticas de Fabricación / Normas de Correcta Fabricación Europeas (GMP's).

Se deben seguir precauciones generales:

- Seguir las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea (GMP's).
- Protección del personal en contacto directo con el producto: el personal utilizará gafas, guantes y mascarillas protectoras y llevará la cabeza cubierta. Asimismo se cambiará en el vestuario de bata y de zapatos, utilizando ropa especial para las zonas de elaboración y acondicionamiento primario.

Protocolo de elaboración

• Fórmula (unitaria / centesimal y lote industrial)

C	Fórmula por cápsula de 20 mg	LOTE 215.000 cápsulas
	Fase A- Capa interna	
	1.- Pellet inerte (1.0-1.2 mm) ..... 140 0 mg	1-30100.0 g
	2.- Omeprazol micronizado ..... 20 4 mg	2- 4386.0 g
	3.- Fosfato disódico. ..... c.s.p. pH >9 ..... 6 0 mg	3- 1290.0 g
	4.- Dióxido de titanio ..... 5 0 mg	4- 1075.0 g
	5.- Talco. ..... 8 0 mg	5- 1 720.0 g
	6.- Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps) ..... 6 0 mg	6- 1290.0 g
	7.- Celulosa microcristalina ..... 5 0 mg	7- 1075.0 g
	8.- Polietilenglicol 400 ..... 3 1 mg	8 - 666.5 g
		57 000.0 ml
	Agua purificada para 215.000 cápsulas	
	Peso parcial por cápsula capa interna..... 193,5 mg	
	Peso parcial de la capa interna para 215.000 cápsulas	**41.602,5 g**
	Fase B.- Capa externa	
N	1 - Eudragit L30 D 55 (30 % contenido en sólidos) ..... 90 0 mg	
	parcialmente neutralizado pH 5-6 . sustancia seca ..... 27 0 mg	1-19350.0 g
	2 - Hidroxipropilmetilcelulosa ..... 3 0 mg	(5.805 g s.s.)
	3 - Talco. ..... 3 75 mg	2- 645.0 g
	4 - Dióxido de titanio ..... 2 5 mg	3- 806.25 g
	5 - Trietilcitrato. ..... 3 75 mg	4- 537.5 g
		5- 806.25 g
	Agua purificada para 215.000 cápsulas	15 000.0 ml
	Peso parcial por capsula capa externa. ..... 40 0 mg	
	Peso total por cápsula del nº 0..... 233,5 mg ±5%	
	Peso parcial de la capa externa para 215.000 cápsulas	**8.600,0 g**
	El agua se evapora durante el proceso de fabricación	
	Total peso para 215.000 cápsulas	**50.202,50 g**

Observaciones: Omeprazol. Se añade un exceso del 2% por las pérdidas habidas en el proceso de fabricación.

• Características de la sala y condiciones ambientales

SALA DE ELABORACIÓN de formas sólidas código.....

Características de la sala/s: Clase 10.000 (en reposo). Clase 100.000 (en operación).

Se ha de controlar y anotar, antes de empezar el proceso de elaboración, los siguientes parámetros:

- Temperatura: 22 ± 2 °C
- Presión diferencial de la sala + (respecto al exterior). Preferiblemente superior a 10Pa (10 Pa = 1 mm de columna de agua).
- Humedad relativa %: ≤ 30 %

Los cuales han de cumplir con las especificaciones correspondientes.

Firma y nombre del responsable	Firma y nombre del operario
Fecha.	Fecha.

Observaciones: .....

• Tipo y características de la maquinaria

Granulador Glat GPCG 120, tipo Wurster-
Báscula Mettler multirango KC-240 + ID5 (ABU90P01)
Balanza Mettler PM6000 (ABU94P01)
Pistola de pulverización con una boquilla de 1,2 mm de diámetro interior
Bomba peristáltica Watson Marlow 504 U (A00PR195)
Tamizadora de acero inoxidable de 63 um de luz (ASTM 230)
Depósito de 100 litros de acero inoxidable 316 L, equipado con un agitador ultraturrax y de hélice.

- Regulación de todo el equipo/sistema a través de un PLC (Logic Program Control).

• Check-list de puesta en marcha

Antes de empezar el proceso / método de elaboración, se ha de realizar un chequeo para asegurar la fiabilidad del proceso.

1. Comprobar que las materias primas / producto intermedio y la documentación que llegan a la zona / sala de elaboración son las correctas. Hoy día se comprueban las etiquetas de código de barras con un lápiz lector.

2. Limpieza de la maquinaria principal y auxiliar:
   Comprobar que existen las etiquetas verdes que están adheridas a la maquinaria limpia e inspeccionar el estado de limpieza interior y exterior.
   Arrancar las etiquetas y guardarlas junto con la documentación del lote. En estas etiquetas **ha de constar el producto elaborado anteriormente con el número de lote y la fecha de caducidad de la limpieza.**
   Asimismo se comprueba la limpieza de la sala y que no existe ninguna materia prima, caja, etc. ajena al lote del producto a elaborar.
3. Funcionamiento y regulación de la maquinaria principal y auxiliar:
   Comprobar, a través del PLC, de que funciona correctamente toda la maquinaria principal y auxiliar del proceso.

Firma y nombre del responsable	Firma y nombre del operario
Fecha:	Fecha:

Observaciones: .....

• Método de elaboración y control de proceso

Una vez validado el proceso de fabricación, no es necesario analizar cuantitativamente el producto intermedio (las fases). En cada fase se hará el control de proceso, el cual ha de ser suficiente para asegurar la calidad del proceso del producto final.

Las pesadas se realizan en la zona de pesadas y son acondicionadas en bolsas de plástico las pesadas minoritarias y en contenedores de acero inoxidable las sustancias mayoritarias. Todas ellas son etiquetadas con código de barras, y en donde se indica como mínimo la sustancia, el nº de lote, el nombre y lote de la especialidad a fábrica. Al llegar a la zona de fabricación se realiza un control del contenido de cada paquete y contenedor, mediante un lápiz lector. **Se acompaña con el *palé o palés* de aluminio que llegan a la zona de fabricación el albarán de entrega, en donde consta la lista de sustancias a entregar, pesos y lotes correspondientes, etc.**

Se ha de hacer constar que en la zona de fabricación no pueden entrar palés de madera ni materiales de embalaje de cartón.

Las operaciones a realizar son secuenciales y con el siguiente orden:

Fase previa: análisis del principio activo y excipientes

En los primeros lotes y en la validación del proceso se han de realizar los siguientes ensayos y comprobarlos con el boletín de análisis de los proveedores.

Principio activo:
Volumen aparente y apelmazado
Humedad
Granulometría
Riqueza y productos de degradación
Excipientes sólidos:
Volumen aparente y apelmazado
Humedad (IR, balanza termogravimétrica)
Contenido en agua
Granulometría

Excipientes líquidos:
Densidad
pH
Viscosidad

Cada uno de los ensayos ha de venir descrito en el PNT correspondiente con los criterios de aceptación.

Fase A: preparación de la fase interna (API-Pellet, capa con el principio activo)

Procedimiento

1.- Preparación la dispersión acuosa de los componentes sólidos
2.- Carga de los núcleos inertes en el secador - granulador. Calentar los núcleos a 50 °C durante 15 minutos. Tomar muestra y controlar el contenido de humedad de los núcleos (sólo en la validación), que ha de ser ≤ 1%.
3.- Pulverizar la dispersión acuosa con el principio activo sobre los gránulos inertes.
4.- Secar con aire callente a 50 °C los pellets de la fase Interna (API pellets).
5.- Tamizar los pellets para eliminar el polvo y los pellets irregulares.
6.- Limpiar boquillas y circuito de pulverización.
7.- Rendimiento fase A: capa interna.
8.- Control de proceso de la fase A: capa interna.

1.- Preparación la dispersión acuosa de los componentes sólidos
Para 215.000 cápsulas

1.- Omeprazol micronizado.....4.386,0 g
2.- Fosfato disódico.....c.s.p. pH >9 .....1.290,0 g
3.- Dióxido de titanio .....1.075, 0 g
4.- Talco.....1.720,0 g
5.- Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps) .....1.290,0 g
6.- Celulosa microcristalina.....1.075,0 g
7.- Polietilenglicol 400 .....666,50 g
Peso de los componentes sólidos: Comprobar .....11.502,50 g
8.- Agua destilada .....57.000 ml

Se prepara una dispersión acuosa de los componentes sólidos en 57.000 ml de agua purificada (representa una suspensión del 20,18% del contenido en sólidos).

Incorporar al depósito de 100 litros de acero Inoxidable 316 L equipado con un agitador ultraturrax y un agitador de hélice de acero inoxidable **el agua destilada (57.000 ml).**

Añadir en el orden citado los siguientes componentes: hidroxipropilmetilcelulosa. Agitar con ultraturrax 5 minutos. Parar el ultraturrax y poner en marcha el agitador de hélice.

A continuación añadir, sin parar el agitador, en unos 30 minutos:

Fosfato disódico
Polietilenglicol
Dióxido de titanio
Talco
Celulosa microcristalina
Omeprazol

Parar el agitador de hélice y poner en marcha el ultraturrax durante 10 minutos.

Tamizar la suspensión por luz de malla de 0,2 mm de luz (ASTM 60).

Control de proceso de la dispersión acuosa
Validación: pH, densidad y viscosidad
Rutinario: pH

2.- Carga de los núcleos inertes en el secador - granulador

La carga se realiza mediante vacío en el granulador secador

Los gránulos inertes se suspenden en el lecho fluido de aire caliente que dispone del dispositivo de recubrimiento. Calentar los núcleos inertes a 50 °C durante 15 minutos (solo en la validación). Tomar muestra y realizar control de proceso del contenido de agua por IR. La especificación es de ≤ 1%.

3.- Pulverizar la dispersión acuosa con el principio activo sobre los gránulos inertes

Pulverizar la dispersión acuosa interna con el principio activo sobre los gránulos inertes (Tª entrada 60-65 ºC y Tª de salida 40 ºC).La temperatura del producto no ha de superar los 40 ºC.

4.- Secar con aire caliente a 50 ºC los pellets de la fase interna (API pellets)

Secar con aire caliente a 50 ºC. hasta que la humedad de los pellets sea inferior o igual al 1%. La temperatura del producto no ha de pasar de 40 ºC.

5.- Tamizar los pellets para eliminar el polvo y los pellets irregulares

Descargar automáticamente los pellets. Tamizar los pellets para eliminar el polvo y los pellets irregulares por tamizes ASTM entre 20-30, quedando retenidos los pellets correctos entre estos dos tamices que equivalen a 850 y 600 um.

6.- Limpiar boquillas y circuito de pulverización

Es conveniente limpiar las boquillas al terminar cada fase para evitar que se obturen en la fase posterior.

7.- Rendimiento fase A: capa interna

A partir del peso del rendimiento se calcularán los pesos reales de los componentes que hemos de añadir para formar la capa externa.

8.- Control de proceso de la fase A: capa interna (se acostumbra a llamar API-pellet, pues lleva el principio activo)

Se realizan controles intermedios tras la aplicación de cada fase de recubrimiento del proceso de elaboración:

En la **validación** se realizarán los siguientes controles: humedad (KF), pH, perfil de disolución a pH alcalino, según USP (ver Omeprazol *delayed capsules*), riqueza y contenido, impurezas, volumen aparente, granulometría y peso medio de 20 pellets (el ensayo se repite tres veces tomando muestras de la parte superior, media e inferior).

Rutinariamente: humedad (IR, balanza termogravimétrica, 10 minutos a 105 ºC) granulometría, peso medio de 20 pellets (el ensayo se repite tres veces tomando muestras de la parte superior, media e inferior) y pH-.

Fase B: preparación de la fase externa
Procedimiento

1.-Preparar la dispersión del Eudragit L30D 55 con agua purificada. Regular la temperatura entre 15-20 ºC.
2.- Poner los pellets en la cesta del lecho fluido y calentar los pellets hasta 29 ºC.

3.- Pulverizar la dispersión, controlada la temperatura a 15-20 ºC, sobre los pellets de la fase A.
4.- Secar con aire caliente a 50 ºC hasta que la humedad de los pellets sea inferior o igual al 1%.
5.- Estabilización de la membrana (*curing parameter*).
6.- Almacenar los pellets de producto terminado en contenedores de acero inoxidable de cierre hermético, con una carga máxima de 50 Kg.
(Se pueden colocar en el interior del contenedor como seguridad bolsas de tela con 100 g de silicagel recién regenerado, dentro de bolsas de polietileno selladas, con objeto de preservar los pellets de la humedad. Por cada 5 kg de producto se colocan 2 bolsas de 100 gramos.)

Análogamente a la fase A, el proceso está controlado por un PLC (*Program Logic Control*), que de manera automática da las órdenes de trabajo a los diferentes elementos reguladores (presión, temperatura, tiempo, etc.).

1.- Preparar la dispersión del Eudragit L30D 55 con agua purificada.
Para 215.000 cápsulas

1.- Eudragit L30 D 55 (30% contenido en sólidos)19.350,0 g (5805 g seco) parcialmente neutralizado pH 5-6)
2.- Hidroxipropiimetilcelulosa 645,0
3.- Talco 806,25
4.- Dióxido de titanio 537,50
5.- Trietilcitrato 806,25
Agua purificada para 215.000 cápsulas .....15.000 ml

Peso de la suspensión.....37.145,0 g

Peso parcial de la capa externa para 215.000 cápsulas ....8.600,0 g

Se prepara una dispersión acuosa de los componentes en 15.000 ml de agua purificada (representa una dispersión - suspensión del 23,15% del contenido total en sólidos).

Incorporar al depósito de 100 litros de acero inoxidable 316 L. equipado con un agitador ultraturrax y un agitador de hélice acero inoxidable, los siguientes componentes en el orden indicado, regulando la suspensión entre 15-20 °C, temperatura necesaria para que el polímero de Eudragit no se coagule y apelmace.

Agua purificada
Eudragit L 30 D 55
Trietilcitrato
Hidroxipropilmetilceluiosa (HPMC)
Dióxido de titanio
Talco

- Añadir agua al depósito. Poner en marcha el agitador de hélice y a continuación Eudragit L 30 D 55, despacio y en continua agitación hasta que quede disperso el producto (media hora). Regular la temperatura entre 15-20 °C.
- Parar el agitador de hélice y poner en marcha el ultraturrax y añadir la HPMC. Agitar 15 minutos. Incorporar Trietilcitrato despacio hasta completa dispersión (15 minutos), con el ultraturrax en marcha.
- Incorporar la HPMC el trietilcitrato lentamente con agitación en unos 10 minutos.
- Teniendo en marcha el ultraturrax, Incorporar despacio el dióxido de titanio, en continua agitación (5 minutos).
- A continuación poner el talco despacio y continuar agitando durante 30 minutos.

Tamizar la suspensión por luz de malla de 0,2 mm de luz (ASTM 60)

Comprobar que la dispersión de todos los componentes tiene un pH entre 4,0 - 5,0. SI es necesario, neutralizar hasta pH 4,0-5,0 con solución 0,5 N de hidróxido sódico. **Controlar que la temperatura esté entre 15-20 ºC durante la pulverización.**

Control de proceso de la dispersión acuosa

Validación: pH, densidad y viscosidad

Rutinario: pH

2.- Poner los pellets en la cesta del lecho fluido y calentar los pellets hasta 30 ºC

Calentar previamente el equipo a 40 °C, hasta que la temperatura de salida del aire salga a 40 °C.

Cargar la cesta del lecho fluido automáticamente y calentar el producto hasta que la temperatura del producto marque 30 °C. Empezar a pulverizar los pellets.

Efectuado	Comprobado

Observaciones: _____

3.- Pulverizar la dispersión sobre los pellets de la fase A (API pellets)

Parámetros del proceso: en el cuadro siguiente se resumen los parámetos que se han de controlar durante el sprayado de la fase 1 y de la fase 2.

La temperatura del producto no debe superar los 29 °C.

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	40 °C	_____ °C
Temperatutra aire salida	40 °C	--------- °C
Temperatura producto	25-28°C	_____ °C
Caudal aire	600 - 800 m^3	_____ m^3
Compuertas	20/20 (recomendado)	_____ min
Intervalo sacudida	6 minutos	_____ mln
Tiempo sacudida	15 segundos (mínimo)	_____ s
Humedad relativa aire entrada	5-15%	--------- %
Humedad relativa aire salida	20- 40%	_____ %
Velocidad de la bomba	12 rpm	_____ rpm
Presión de pulverización	3,5-4 bar	_____ bar
DP fondo secador	4 kPa	_____ kPa

4.- Secar con aire caliente a 50 ºC durante 15 minutos

Tomar muestras para control de proceso. Comprobada la humedad, se continúa al paso siguiente.

Contenido de humedad ≤ 1% (límite interno) y ≤ 2% (límite externo).

5º.- Estabilización de la membrana

Se dejan rodando los núcleos a la temperatura máxima de 50 °C durante 1 hora. Dejar enfriar a 30 °C.

Tomar muestra para control de proceso. Comprobar el ensayo de resistencia gástrica y perfil de disolución según USP (omeprazol cápsulas de acción retardada).

Calentar 1 hora más a 50 °C y volver a realizar el ensayo del perfil de disolución. Comprobar que no ha variado (sólo en la validación).

6º.- Almacenar los pellets de producto terminado en contenedores de acero inoxidable de cierre hermético, con una carga máxima de 50 Kg

(Se pueden colocar en el interior del contenedor como seguridad, bolsas de tela con 100 g de silicagel recién regenerado dentro de bolsas de polietileno selladas, con objeto de preservar los pellets de la humedad. Por cada 5 kg de producto se colocan 2 bolsas de 100 gramos, en el fondo y en la superficie del barril / contenedor.)

Tener precaución de tarar los contenedores con las bolsas para tener un rendimiento exacto.

7.- Rendimiento fase B: capa externa

A partir del peso, se calcula el rendimiento del proceso.

8.- Control de proceso de la fase B: capa externa

Validación: se realizarán los siguientes controles: humedad (KF), pH, resistencia gástrica a pH ácido y perfil de disolución a pH alcalino según USP (ver omeprazol *delayed capsules*), riqueza, contenido de impurezas, volumen aparente granulometría, peso medio de 20 pellets (el ensayo se repite tres veces tomando muestras de la parte superior, media e inferior) y grado de contaminación microbiana.

Rutinariamente: humedad (KF), granulometría y resistencia gástrica (a pH ácido y perfil de disolución a pH alcalino según USP), pH y peso medio de 20 pellets (el ensayo se repite tres veces tomando muestras de la parte superior, media e inferior).

La riqueza, contenido de impurezas y peso por unidad de dosis se realiza en la fase de acondicionamiento primario. Cada 10 lotes o cada 6 meses se realiza el grado de contaminación microbiana, tomando muestras del llenado de sobres o cápsulas.

Si en el proceso se utilizan disolventes orgánicos, se han de identificar y cuantificar normalmente por cromatografía de fase gaseosa.

Cada uno de los ensayos ha de venir descrito en el PNT correspondiente, con los criterios de aceptación.

9.- Limpieza del equipo: maquinaria principal y auxiliar

Se realiza de acuerdo con el PNT correspondiente. Se puede realizar manualmente, aunque hoy día, muchos aparatos tienen incorporada la limpieza automática en las zonas de elaboración, denominada "*Clean in Place*".

5.2.- PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

• Características de la sala y condiciones ambientales

SALA DE ACONDICIONAMIENTO código.....

Clase 100.000 (£ 100.000 partículas/pie cúbico)
Presión + (en relación al exterior o sala adyacente)
Temperatura: 22 ± 2 °C
Humedad relativa: < 70%

Efectuado	Comprobado

Observaciones: .....

En el acondicionamiento primario (producto en contacto con el aire de la sala) la máquina llenadora-dosificadora es aconsejable situarla debajo de un flujo laminar que puede ser de clase 10.000. En este caso no es necesario controlar la humedad del aire de la cabina.

• Tipo y características de la maquinaria

Tren de llenado y acondicionado. Nombre:..... código:.....

Formado por:

Máquina llenadora-dosificadora de cápsulas código:.....
Balanza código:.....
Estuchadora código:.....
Lectores de código de prospectos y cajas
Balanza código:.....
Empaquetadora código:.....
Controlador a la salida: código:.....

• Tipo de acondicionamiento primario y secundario*:

Descripción:

CÓDIGO	**MATERIALES**
	Material de envase blister complejo aluminio- aluminio ..... Etiqueta autoadhesiva. salida B-3. color: ..... medidas.....(ancho x alto)

[.../...]

* Se ha de recordar que los datos son ejemplos pedagógicos.

[.../...]

CÓDIGO	MATERIALES
	Prospecto: papelitos 55 g/m², color: ..... medidas: ... (ancho x alto) Caja cartón Folding 2 5 alas alternas Color: blanco y azul. impresa en negro (color Pantone xx y xx) Medidas: .... (ancho x alto) Ticket: Seguridad Social (código de barras) Caducidad: imprimir en línea (2 años) Lote: imprimir en línea PVP: imprimir en línea Código nacional: ..... Señal de caducidad Papel paquetes: tipo kraft medidas: .... .(ancho x alto) Etiqueta paquete Etiqueta embalaje Embalaje: n ..... de 100 unidades en paquetes de 25 unidades

• Check-list de puesta en marcha:

Son previos a las operaciones de dosificación / acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario.

1º Producto a acondicionar y limpieza de la maquinaria:

- Comprobar que es correcta la documentación recibida y proceder a la revisión de la limpieza de la maquinaria de dosificación y acondicionamiento. Arrancar las etiquetas verdes que estarán adheridas al equipo. Guardar éstas junto con la documentación del lote.
- Comprobar la ausencia de materiales en la sala ajenos al proceso. Toda la línea ha de estar limpia de cualquier material de envase y acondicionamiento secundario, así como de cualquier indicio de suciedad (grasa, herramientas, etc.).
- Anotar último producto en contacto, lote y fecha a partir de las etiquetas que se han arrancado de la maquinaria.

2º Funcionamiento y regulación de la maquinaria principal y auxiliar:

Seguir el PNT de funcionamiento, de cada una de las máquinas de la línea, para su regulación:

- Comprobar su funcionamiento a través del cuadro de mandos (PLC) y así que el formato de cada máquina es el adecuado.
- Regular la dosificación y cierre de las cápsulas o sobres.
- Regular y comprobar la / las balanzas controladoras de peso según los pesos de referencia adecuados.

- Comprobar el funcionamiento de la plegadora de prospectos.
- Comprobar que los fotolectores de código están conectados y con el código adecuado.

3º Materiales de acondicionamiento: lote y caducidad

- Comprobar que las cantidades y materiales recibidos concuerdan con las de los albaranes de entrega y corresponden con los de la especialidad a acondicionar según el apartado anterior (tipo de acondicionamiento primarlo y secundario). Comprobar concordancia de datos: nº de orden, especialidad y lote.
- Comprobar que la línea está rotulada con el nombre y lote de la especialidad que va a procesarse y que la impresión de las cajas con el lote y caducidad es correcta.
- Comprobar código de barras de las cajas y prospectos y que los lectores de código los leen correctamente.

Una vez todo a punto, avisar al Jefe Técnico de la sección de que compruebe todos los datos pertinentes con la hoja de ruta, del protocolo. Si todo está conforme, dará la orden de empezar el proceso y se anota en la hoja de ruta.

- Al principio de la operación tomar la primera caja terminada y chequear de nuevo todos los datos impresos en el envase, caja, prospecto, etiquetas, etc., los cuales han de coincidir con las especificaciones de acondicionamiento primario de la especialidad. Esta primera muestra revisada se guarda para control con una etiqueta que diga "Control de puesta en marcha".

Efectuado	Comprobado

Observaciones: .....
.....
.....
.....
.....

• Acondicionamiento primario / secundario. Control de proceso:

Regulada la dosificación y cierre de las cápsulas o sobres, empezar el proceso de **acondicionamiento primario** (dosificación-llenado) y durante el tiempo que dura el llenado efectuar los controles de proceso que se indican a conti-

nuación (ver PNT nº....) y anotarlos en la hoja de control de proceso correspondiente: peso, coeficiente de variación, aspecto y cierre.

Asimismo, reguladas las máquinas de **acondicionamiento secundario** (que acostumbran a estar en línea con las de envasado formando un tren de llenado-acondicionado), empezar el proceso y durante el tiempo de estuchado efectuar las tomas de muestra correspondientes al control de proceso.

Durante la dosificación - llenado (acondicionamiento primario)

Toma de muestras: seguir el PNT nº.xyz..... de plan de muestreo para esta especialidad.

Comprobar constantemente el peso por frasco (balanza automática on-line)

Durante el acondicionamiento secundario

Tomar muestra según plan de muestreo PNT nº.....

a) Muestras de control de proceso

Realizar un control por atributos (pasa o no pasa) mediante inspección visual de todos los componentes de las muestras extraídas de la línea.

b) Muestras para Control de Calidad

Tomar muestras periódicamente según PNT nº.....

Las muestras de producto acabado, separadas a intervalos regulares de la línea de acondicionamiento, enviarlas a Control de Calidad, teniendo presente hacer tres agrupaciones de cajas perfectamente identificadas:

1.- Al iniciar el proceso
2.- Durante el proceso
3.- Al finalizar el proceso

Efectuado	Comprobado

Observaciones: .....

• Limpieza de la maquinaria:

Al terminar de envasar, etiquetar y acondicionar la especialidad, realizar la limpieza según los PNT correspondientes de acondicionamiento primario (envasado) y de acondicionamiento secundario.

- Cadena de llenado, bombas auxiliares, etc.
- Llenadora-dosificadora: depósito auxiliar, agitador, conducciones, émbolos, etc.
- Línea de acondicionamiento secundario.
  Comprobar la limpieza realizada y etiquetar el equipo de llenado y la línea de acondicionamiento.

Efectuado	Comprobado

Observaciones: .....

• Rendimiento fase acondicionamiento (producto terminado)

Realizar un balance (recuento) de los materiales recibidos, de los materiales estropeados y de los materiales sobrantes.

Devolver a almacén sólo paquetes sin abrir. Los materiales sobrantes y no utilizados se consideran en mal estado y se rompen.

- Realizar un balance del número de unidades de producto acabado teóricas y el número de unidades reales.

El rendimiento real ha de ser superior al 96%.

RENDIMIENTO MATERIALES

Componentes	Materiales recibidos	Materiales estropeados	Materiales no utilizados y destruidos	Materiales devueltos	Materiales utilizados*	Rendimiento %

* Comprobar que los materiales utilizados coinciden con el número de unidades de producto terminado.

Rendimiento producto acabado:

Unidades teóricas.....
Unidades reales.....
Balance.....

Efectuado Comprobado

Efectuado	Comprobado

Observaciones: .....

6.- ANÁLISIS DEL PRODUCTO ACABADO (USP)

6.1.- MUESTREO DEL PRODUCTO ACABADO (VER ANEXO 2)

Se realiza a nivel del llenado de las cápsulas o de los pellets en sobres monodosis aluminio - aluminio que aseguran la estanqueidad frente a humedad, aire y vapores, por ser el acondicionado primario de elección para productos higroscópicos y sensibles al oxígeno.

Durante el llenado de los sobres se van tomando muestras del principio, medio y final, siguiendo un muestreo sistemático o periódico: durante la fase de fabricación:

Muestras a tomar:

Por atributos: Mil. Std. 105

Las muestras enviadas desde la línea de envase y acondicionamiento a Control de Calidad se reparten de la siguiente manera:

6.1.1.- Muestras para análisis final / Químico y microbiológico.
6.1.2.- Método de identificación y análisis del producto acabado. Certificado/ boletín de análisis.
6.1.3.- Muestras para muestroteca para el programa de estabilidad del producto acabado.
6.1.4.- Muestras para muestroteca Sanidad (inspecciones).

6.1.1.- Muestras para análisis final / Químico y microbiológico

Hacer de las tres agrupaciones de muestras recibidas del inicio del proceso, durante y del final del proceso, un análisis completo de una muestra, escogida al azar, de cada agrupación. Si son correctos los resultados, el boletín de análisis será el promedio de ellos.

Por variables: Mil. Std. 414; 9 cv2 (ver libro "Análisis y control de medicamentos", editado por Ramon Salazar, tema "Muestreo en la industria farmacéutica". Página 289, autor, LL. Vicente).

6.2.- MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DEL PRODUCTO ACABADO (RIQUEZA E IMPUREZAS)

Según USP 32 (NF 2009), las cápsulas de liberación retardada de omeprazol han de contener no menos del 90,0% y no más del 110% de la cantidad declarada de omeprazol.

Sin embargo, las autoridades sanitarias y las ICH exigen no menos del 95% y no más del 105% y éstos son los valores que hemos de conseguir en nuestras fabricaciones.

Identificación

El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución problema a valorar, se corresponde con el pico principal de la solución estándar (ver valoración USP).

Disolución

Para demostrar la liberación de omeprazol adecuada será necesario llevar a cabo el ensayo con medio ácido y comprobar que no se disuelve o muy poco, y a continuación en medio básico, y comprobar que se disuelve en el porcentaje esperado.

En USP para este ensayo se citan dos pruebas. La prueba 1 utiliza el aparato 2 con paletas y **la prueba 2** utiliza el aparato 1 con cestillos. Los aparatos del comercio están equipados con 6 vasos para realizar el ensayo al mismo tiempo y cumplir la normativa de las farmacopeas. Permiten realizar la prueba 1 o la 2 indistintamente cambiando el tipo de agitación, sea con paletas o cestillos.

Aquí describimos el concepto y los principales detalles que creemos que pueden ser de difícil interpretación. Nuestro consejo es seguir la prueba 2, que utiliza cestillos, en donde se colocan las cápsulas con la dosis pertinente, o en caso de sobres monodosis la cantidad equivalente de omeprazol en gramos de pellets.

Prueba 1.-
Ensayo con la solución ácida:

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 500 ml
Aparato 2 (paletas): 100 rpm
Tiempo: 2 horas
Para determinar la cantidad cedida a la disolución ácida desde los pellets gastrorresistentes se prepara:

Solución estándar de omeprazol ® según indica farmacopea USP

Solución problema. Después de 2 horas de someter las cápsulas en el medio ácido a 37 °C ± 0,5 °C, filtrar el medio de disolución que contiene los pellets, a través de un tamiz con orificios inferiores o iguales a 0,2 mm. Recoger los pellets en el tamiz y y enjuagarlos con agua. Y continuar como indica la USP.
Finalmente se inyectan por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 ul) de la **solución estándar y solución problema,** registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales y de aquí se calcula la cantidad correspondiente de omeprazol disuelta por una sencilla ecuación (ver USP).

$$T\text{- }CD\ (rp\text{-}rs)$$

En donde T es la cantidad en mg de omeprazol por cápsula obtenida en la **valoración;** C es la concentración en mg por ml omeprazol R USP en la **solución estándar;** D es el factor de dilución empleado en la preparación de la **solución problema (de prueba)** y rp y rs son las respuestas correspondientes a los picos de omeprazol obtenidos de la solución problema y la solución estándar, respectivamente.

Ensayo con la solución reguladora:

Medio: solución reguladora de fosfato de pH 6,8; 900 ml
Aparato 2 (paletas):100 rpm
Tiempo: 30 minutos
Con un nuevo conjunto de cápsulas del mismo lote, proceder según indica el "ensayo con la solución ácida". Después de 2 horas, añadir 400 ml de fosfato dibásico de sodio 0,235 M al vaso que contiene los 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, junto con los pellets. Ajustar si es necesario, con ácido clorhídrico 2N ó hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6,8 ± 0,05.
Al finalizar los 30 minutos, determinar la cantidad de omeprazol disuelta en la solución reguladora de fosfato pH 6,8 empleando el método que describe USP.

Prueba 2:
Ensayo con la solución ácida

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 ml
Aparato 1 (cestillos): 100 rpm
Tiempo: 2 horas
Procedimiento. Después de transcurridas 2 horas, sometidas las cápsulas en el medio ácido a 37 °C ± 0,5 °C, retirar cada muestra de los cestillos y transferir la solución a matraces volumétricos separados para obtener una solución que tenga una concentración final aproximadamente de 0,2 mg por ml. Agregar aproximadamente 50 ml de **diluyente** (ver valoración capsulas omeprazol USP) y someter a ultrasonido durante 15 minutos. Enfriar, diluir a volumen con diluyente, mezclar y pasar a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 um o menor.
Es posible que se formen burbujas justo antes de llevar la solución a volumen. Agregar unas gotas de alcohol deshidratado para eliminar las burbujas si éstas persisten durante más de algunos minutos.
Calcular la cantidad en mg de omeprazol disuelto en el medio por la fórmula:

$$T - CD\ (rp/rs)$$

En donde T es la cantidad en mg de omeprazol por cápsula obtenida en la **Valoración;** C es la concentración en mg por ml omeprazol R USP en la **solución estándar;** D es el factor de dilución empleado en la preparación de la **solución problema (de prueba)** y rp y rs son las respuestas correspondientes a los picos de omeprazol obtenidos de la solución problema y la solución estándares.

Ensayo con la solución reguladora:

Medio: Solución reguladora de fosfato 0,05M de pH 6,8; 900 ml
Aparato 1 (cestillos): 100 rpm
Tiempo: 45 minutos
Procedimiento.- Con un nuevo conjunto de cápsulas del mismo lote, proceder según indica el "ensayo con la solución ácida". Después de transcurridas 2 horas, reemplazar el medio ácido con el medio de la solución reguladora y continuar la prueba durante 45 minutos más. Determinar la cantidad de omeprazol disuelta a partir de las absorbancias en el UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 305 nm, de porciones de las soluciones en análisis pasadas a través de un filtro de nylon de 0,2 um, en comparación con una solución estándar con una concentración conocida de omeprazol R USP en el mismo medio.

Especificaciones: tabla de aceptación

Existen 3 niveles de decisión para aceptar el lote de pellets recubiertos:

➢ **Medio Ácido:**

Nivel	Unidades ensayadas	Criterio de aceptación
A 1	6	Ninguna unidad disuelta en ≥ 10 %
A 2	6	Valor medio de 12 unidades (A 1 + A 2) ≥ 10% Ninguna unidad > 25%
A 3	12	Valor medio de 24 unidades (A1 +A2 + A3) ≥ 10% Ninguna unidad > 25%

Considero que la cubierta gastrorresistente ha de ser más impermeable y a pesar de que la farmacopea da los límites de la tabla, es conveniente poner unos límites internos que sean del orden ≤ 5%, ya que si se aceptan estos límites estamos perdiendo hasta un 10% de actividad terapéutica.

➢ **Medio Básico:**

Nivel	Unidades ensayadas	Criterio de aceptación
B 1	6	Cada unidad ≥ Q ± 5%
B 2	6	Valor medio de 12 unidades (B 1 + B 2) ≥ Q. Ninguna unidad < Q –15%
B 3	12	Valor medio de 24 unidades (B 1 +B2 + B3) ≥ Q No más de 2 unidades < Q – 15% y ninguna < Q-25%

Uniformidad de unidades de dosificación: ha de cumplir con los requisitos de farmacopea

Procedimiento:

1. Coger 30 unidades de la muestra. Separar 10 unidades y valorar el contenido en principio activo individualmente.
2. Calcular el contenido medio de las 10 unidades.

Resultados:

FORMA FARMACÉUTICA	DICTAMEN	PORCENTAJE DE DESVIACIÓN PERMITIDO
Cápsulas, sobres monodosis, granulados y polvos	CORRECTO	Si cada unidad presenta entre 85-115% del contenido medio y ninguna está fuera del 75-125%.
	INCORRECTO	Si más de tres unidades sobrepasan el margen 85-115% o más de una unidad sobrepasa el margen 75-125%
	CORRECTO	Si dos o tres unidades sobrepasan el margen del 85-115% pero está dentro del margen 75-125% se ensayan **20 unidades** más De las 30 como máximo 3 superan el margen 85-115% pero están dentro del 75-125%

Pureza cromatográfica

Se realiza por cromatografía de alta resolución HPLC, utilizando los mismos diluyentes y soluciones A y B y el mismo sistema cromatográfico que en la **valoración.**

Asimismo se prepara la solución estándar y solución problema igual que en la **valoración.**

Procedimiento.- Inyectar por separado en el cromatograma volúmenes iguales (aproximadamente 10 ul) de la solución estándar y de la solución problema. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de cápsulas tomada o en la cantidad de pellets pesada. Utilizar la fórmula que se indica en la USP.

El límite individual para cada impureza es de 0,5% y el total de impurezas no ha de sobrepasar el 2%.

Valoración

Diluyente.- Disolver 7,6 g de borato de sodio decahidratado en aproximadamente 800 ml de agua. Agregar 1,0 g de edetato disódico y ajustar con una solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de 11,0 ± 0,1. Transferir la solución a un matraz volumétrico de 2.000 ml, agregar 400 ml de alcohol deshidratado y diluir a volumen con agua.

Solución A.- Preparar una solución filtrada y desgasificada de 6,0 g de glicina en 1.500 ml de agua. Ajustar con solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de 9,0 y diluir con agua a 2.000 mL.

Solución B.- Usar una mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo y metanol (85:15).

Fase móvil.- Usar mezclas variables de la solución A y la solución B, según se indica en el sistema cromatográfico (USP). Hacer ajustes si fuera necesario.

Solución estándar (preparación).- Disolver sometiendo a ultrasonido una cantidad pesada con exactitud de omeprazol R USP en el diluyente.

Diluir cuantitativamente, si es necesario, en diluciones sucesivas hasta obtener una solución con una concentración aproximada de 0,2 mg por ml.

Solución problema (a valorar).- Pesar y mezclar el contenido de no menos de 20 cápsulas conteniendo teóricamente 20 mg de omeprazol cada una.

Transferir a un matraz volumétrico de 100 ml una porción pesada con exactitud de una mezcla de pellets que equivalga aproximadamente a 20 mg de omeprazol.

Agregar aproximadamente 50 mL de diluyente y someter a ultrasonidos durante 15 minutos. Enfriar y diluir a volumen con diluyente, mezclar y pasar a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 um o menor.

Es posible que se formen burbujas justo antes de llevar la solución a volumen. En este caso añadir unas gotas de alcohol deshidratado para disipar las burbujas si éstas persisten durante más de algunos minutos.

Sistema cromatográfico.- Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 305 nm y una columna de 4,6 mm x 15 cm rellena con material L 7 de 5 um desactivado para bases. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1,2 mL por minuto. El cromatógrafo se programa para un gradiente según la secuencia que se señala en USP.

Inyectar en el cromatógrafo la solución estándar y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: la eficiencia de la columna no es menor de 20.000 platos teóricos; el factor de asimetría no es menor de 0,8 y no es mayor de 2, y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más del 2%.

Procedimiento.- Inyectar por separado en el cromatograma volúmenes iguales (aproximadamente 10 uL) de la solución estándar y de la solución problema a valorar. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos. Calcular la cantidad en mg de omeprazol en la porción de capsulas o pellets tomada para el ensayo mediante la fórmula:

$$DC\ (rp\text{-}rs)$$

Donde D es el factor de dilución de la solución problema a valorar; C es la concentración, en mg por mL, de omeprazol R USP, en la solución estándar y rp y rs son las respuestas correspondientes a los picos de la solución problema y de la solución estándar, respectivamente.

6.3.- PROGRAMA DE ESTABILIDAD DEL PRODUCTO ACABADO

Es preceptivo tomar muestras de los productos acabados durante los tres primeros lotes industriales para confirmar los estudios de estabilidad previos y también deberán tomarse muestras de aquellos lotes programados para los estudios de control de conservación (monitorización de la estabilidad a tiempo real) en cantidad suficiente para efectuar los análisis correspondientes.

Se ha de tener confeccionado un programa de estabilidad de los productos que están en el mercado. Una vez ha transcurrido el primer año, se acostum-

bra a tomar muestras del primer lote del año y analizar las muestras un mínimo de una vez al año hasta la fecha de caducidad.

Generalmente las muestras para analizar, a cada tiempo establecido en el estudio de estabilidad, se toman de envases cerrados, por tanto el número de envases y unidades de dosificación debe ser por lo menos suficiente para poder efectuar todos los ensayos a los tiempos requeridos en el estudio de estabilidad y por duplicado cuando así se requiera, en particular se recomienda al final del periodo de estabilidad propuesto.

En el protocolo de estabilidad se han de definir las condiciones de conservación según ICH.

7.- ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Dada la conformidad por control de calidad, se libera el lote pasando de la zona de cuarentena a libre*. El Director Técnico Farmacéutico verificará los resultados y firma la salida al mercado del lote.

Almacenamiento: condiciones normales de almacenamiento. Controlar temperatura de almacén que no sea superior a 30 °C.

Distribución: entregar al transportista las instrucciones de transporte del producto según el PNT correspondiente.

8.- ANEXO 1.- EJEMPLO PRÁCTICO DE UNA GUÍA DE FABRICACIÓN DE OMEPRAZOL

8.1.- PROTOCOLO DE ELABORACIÓN

La fórmula y el proceso de fabricación han de ser esencialmente iguales a la documentación de registro

Fórmula patrón omeprazol oral 20 mg RS de 215.000 cápsulas

Código	Fase	Materia prima	Por Cápsula/ sobre miligramos	Por lote gramos
	1. Interna	1.- Pellet inerte (1.0 – 1,2 mm)	140.0	30.100,0
		2.- Omeprazol*	20,4	4.386,0
		3.- Fosfato disódico	6,0	1 290,0
		4.- Dióxido de titanio	7,0	1.075,0
		5.- Talco	8,0	1.720,0
		6.- Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps)	6,0	1 290,0
		7.- Celulosa microcristalina	5,0	1 075,0
		8.- Polietilenglicol 400	3,1	666,50
		9.- Agua purificada		57 000 ml
	2. Externa	1.- Eudragit L30 D 55	99,0	19 350,0
		2.- Hidroxipropilmetilcelulosa	3,0	645,0
		3.- Talco	3,75	806,25
		4.- Dióxido de titanio	2,5	537,50
		5.- Trietilcitrato	3,75	806,25
		6.- Agua purificada		15.000 ml
		Nota: El agua purificada se tomará y pesará en la sala de elaboración		

* sobredosificado 2%, debido a que se pierde durante el proceso.

PROCEDIMIENTO. FECHA APROBACIÓN:
SUSTITUYE A: FECHA SUSTITUCIÓN:

Precauciones

Tanto durante la elaboración como durante la limpieza, el operario deberá ir equipado con guantes, cofia, mascarilla respiratoria y vestuario especial para la zona de sólidos.
Cuando el rendimiento se encuentre en los límites de alerta, avisar al responsable de sección.
Todo el proceso de cada fase debe elaborarse sin interrupción.
Anotar cualquier dato del proceso que se desvíe de lo especificado.

Fase A: verificaciones previas

- Verificación del local y maquinaria

Comprobar que las zonas de trabajo y el equipo listado a continuación están limpios y libres de cualquier material o documentación ajenos a esta fabricación.

Registrar la temperatura y humedad relativa de las salas de trabajo:
Tª (°C):_____ (Límites: 22 ±2°C) HR (%): _____ (Límite recomendado: ≤ 30% %)

Registrar la temperatura y humedad relativa y absoluta exterior:
Tª (°C):_____ HR (%): _____ Humedad absoluta

IMPORTANTE:
La humedad absoluta del aire de entrada al secador de lecho fulido tipo Wurster debe determinarse antes del inicio de cada fase de secado y se anotará como control de proceso.
Humedad absoluta del aire de entrada al secador:
Recomendado < 4 g / kg Límite de trabajo < 6 g / kg

- Báscula Mettler multirrango KC-240 + ID5 (ABU90P01) ___
- Balanza Mettler PM6000 (ABU94P01) ___
- Secador Glatt GPCG120 (con sistema de carga y descarga por vacío). Y pistola de pulverización con una boquilla de 2 mm de diámetro interior granuladora TGC 220 equipada con tamices 20 y 30 ASTM (850 um y 600 um de luz)

___

- Bomba peristáltica Watson Marlow 504 U (A00PR195) ___

ADJUNTAR A ESTA GUÍA LAS HOJAS DE LIMPIEZA DE SALAS Y MAQUINARIA

1.- Fase A: Preparación de la fase interna (API pellet)

1.1.- En cabina de pesadas proceder a la comprobación de las pesadas:

- Se recibirán las materias primas pesadas con balanza informatizada desde sala de pesadas. Comprobar las pesadas de las materias primas y firmar la verificación en el certificado de pesadas.
- Revisar el cierre de las bolsas y los recipientes. Guardar los comprobantes impresos de las pesadas a medida que vayan utilizándose.

1.2.- Acondicionado del equipo

Calentar el secador Glatt GPCG 120 a una temperatura de entrada de 60 °C hasta que la temperatura de salida sea de 45 °C.

Secador Glatt GPCG: limpieza:_____ Lote/producto anterior: _____

Control de funcionamiento del equipo:

HA aire entrada del deshumidificador: _____ Tª aire entrada:_____

HA recomendado: < 6 g agua / kg de aire Límite máximo: < 8 g agua / kg de aire

Limpieza pistola pulverización SÍ/NO (rodear la opción correcta)

Funcionamiento pistola pulverización SÍ/NO (rodear la opción correcta)

Caudal máximo secador-Glatt GPCG 120 1000m^3 _____

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	60 °C	_____ °C
Temperatura aire de salida	45 °C	_____ °C
Caudal aire	700 - 1.000 m^3	_____ m^3
Compuertas aire	10 / 20	_____

1.3.- Carga de producto

En la sala del secador-granulador, cargar mediante vacío los núcleos inertes en el secador Glatt GPCG 120 y calentar el conjunto en las siguientes condiciones hasta alcanzar una temperatura de producto de 50 °C.Continuar durante 15 minutos y/o la humedad relativa del aire de salida sea ≤ 30%:

Tomar muestra para control de proceso del contenido de humedad (sólo validación).

Especificación: ≤ 1%

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	55 - 60 °C	_____ °C
Temperatura producto	35 - 39°C	_____ °C

Humedad aire salida	< 30 %	_____%
intervalo sacudida	2 minutos	_____ min
Tiempo sacudida	15 segundos	_____ seg
Caudal de aire	600 - 700 m^3	_____ m^3

Hora inicio carga y mezcla: _____ Hora final: _____ Total: _____

1.4.- Preparación de la dispersión acuosa de los componentes sólidos

Recipiente limpio: SÍ _____ Lote y producto anterior: _____

Para 215.000 cápsulas: comprobar la identidad y peso de cada uno de los componentes

0.- Núcleos inertes de celulosa microcristalina 30.100,0 g

1.- Omeprazol micronizado.....4.386,0 g
2.- Fosfato disódico.....c.s.p. pH >9 .....1.290,0 g
3.- Dióxido de titanio .....1.075, 0 g
4.- Talco.....1.720,0 g
5.- Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps) .....1.290,0 g
6.- Celulosa microcristalina.....1.075,0 g
7.- Polietilenglicol 400 .....666,50 g
8.- Agua destilada .....57.000 ml

Se prepara una dispersión acuosa de los componentes sólidos en 57.000 ml de agua purificada (representa una suspensión del 20,18% del contenido en sólidos).

Incorporar al depósito de 100 litros de acero inoxidable 316 L equipado con un agitador ultraturrax y un agitador de hélice acero inoxidable **el agua destilada (57.000 ml).**

Añadir en el orden citado los siguientes componentes:

Hidroxipropilmetilcelulosa. Agitar con ultraturrax 5 minutos. Parar el ultraturrax y poner en marcha el agitador de hélice.

A continuación añadir, sin parar el agitador, en unos 30 minutos:
Fosfato disódico
Polietilenglicol
Dióxido de titanio
Talco
Celulosa microcristalina
Omeprazol

Parar el agitador de hélice y poner en marcha el ultraturrax durante 10 minutos.

Tamizar la suspensión por luz de malla de 0,2 mm (ASTM 60).
Control de proceso de la dispersión acuosa
Validación: pH, densidad y viscosidad
Rutinario: pH

1.5.- Sprayado

Proceder al sprayado de la suspensión acuosa de los polvos mediante bomba peristáltica a velocidad **12** rpm (equivalente a **300** ml / minuto). La temperatura del producto **no** debe **superar** los **40** °C.

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	60 - 70 °C	_____ °C
Temperatura producto	39 - 40 °C	_____ °C
Caudal aire	600 - 800 m^3	_____ m^3
Compuertas	20/20 (recomendado)	_____ mln
Intervalo sacudida	6 minutos	_____ mln
Tiempo sacudida	15 segundos (mínimo)	_____ s
Humedad relativa aire entrada	5 - 15%	--------- %
Humedad relativa aire salida	40 - 60 %	_____ %
Velocidad de la bomba	12 rpm	_____ rpm
Presión de pulverización	3,5-4 bar	_____ bar
DP Fondo secador	4 kPa	_____ kPa

Hora inicio sprayado: _____Hora final: _____Total: _____

Registrar el seguimiento del proceso cada 6 minutos en la tabla anexa. Anotar los datos del proceso después de la sacudida y estabilización de las condiciones.

Tabla seguimiento sprayado

HORA									
Tiempo (min)	**0**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**
Caudal aire (m^3)									
T^a entrada (C)									
T^a salida (°C)									
T^a producto (C)									
H. R salida (%)									
H. R entrada (%)									
DP Fondo secador (kPa)									

1.6.- Secado

Determinar la humedad absoluta del aire de entrada: _____ g/kg aire
(Límites de trabajo: < 8 g/kg Recomendado: <6 g/kg)
Secar los pellets húmedos a una temperatura de entrada de 60-70 °C

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	60 - 70 °C	_____ °C
Temperatura producto	40 °C	_____ °C
HR% aire entrada	15% - 5%	--------- %
HR% aire salida	40 - 15%	--------- %
Caudal aire	1.000 m^3	_____ m^3
Compuertas	30/30 (recomendado)	_____
Intervalo sacudida	6 minutos	_____ min
Tiempo sacudida	15 segundos (mínimo)	_____ seg

Continuar con el secado hasta que la humedad del aire de salida sea 20%, la temperatura de producto llegue hasta los 45 °C y la humedad relativa del aire de salida permanezca constante.
Sacudir 30 segundos una vez finalizado el secado
Hora inicio secado: _____ Final secado: _____ Total secado: _____

Registrar el seguimiento del proceso cada 6 minutos en la tabla anexa.

Tabla seguimiento secado

HORA									
Tiempo (min)	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**
Caudal aire (m·)									
T[a] entrada (°C)									
T[a] salida (C)									
T[a] producto (°C)									
H. R salida (%)									
H. R entrada (%)									

1.7.- Tamización

Descargar el producto (Api-pellets) inmediatamente al acabar el secado, a través de la granuladora TGC 220 equipada con tamices ASTM entre 20 y 30.

quedando retenidos los pellets correctos entre estos dos tamices que equivalen a una luz de malla de 850 um y 600 um.

Determinar la temperatura del producto tamizado _____ °C

Granuladora TGC-220: Tipo de limpieza:_____ Tamiz empleado: _____

Lote y producto anterior:_____

Controlar la temperatura del producto.

_____

Control de proceso: tomar muestras del nivel superior e inferior (ver control de proceso apartado 1.9).

Descargar sobre bidones herméticamente cerrados, etiquetados, numerados y tarados.

1.8.- Cálculo de rendimiento Fase A

Pesar la fórmula obtenida y calcular el rendimiento obtenido.

Peso: _____ g

$$\text{RENDIMIENTO: } \frac{\text{Peso total API- pellets}}{\text{Peso teórico *}} \times 100 =$$

* Peso teórico

Rendimiento: Recomendado ≥97%. Aceptado ≥ 96,5%

1.9.- Control durante el proceso (producción)

Rutinario:

Sacar 2 muestras (superior en inferior) en envases de vidrio y cerrados herméticamente y realizar 1 determinación de humedad según PNT. El envase ha de quedar lleno de producto para eliminar aire.

Se realiza el ensayo de humedad, pH y volumen aparente, según PNT's

Humedad: Superior _____% Inferior _____%

Valor medio: _____

Especificaciones: Recomendado **≤ 1% límite máximo ≤ 2%**

pH ------

Especificaciones pH ≥ 8,0

Volumen aparente-------

Validación: se toman 2 muestras, suficientemente grandes, para repetir por duplicado todos los ensayos.

Los controles a realizar son: humedad, pH, volumen aparente, contenido de omeprazol, productos de degradación, perfil de disolución en medio alcalino (USP Omeprazol delayed) y peso medio de 20 pellets (repetido 5 veces).

2.- Fase B: Preparación de la capa externa gatrorresistente

Comprobar las condiciones climáticas de las salas igual que se ha hecho en la fase A. Los parámetros son: Temperatura 22 °C ± 2% HR ≤ 30%

2.1.- Acondicionado del equipo

Calentar el secador Glatt WST-CD120 a una temperatura de entrada de 40 °C hasta que la temperatura de salida sea de 40 °C.

Control de funcionamiento del equipo:

HA aire entrada del deshumidificador: _____ Tª aire entrada:_____
HA recomendado: < 6 g agua / kg de aire Límite máximo: < 8g agua / kg de aire
Limpieza pistola pulverización SÍ/NO (rodear la opción correcta)
Funcionamiento pistola pulverización SÍ/NO (rodear la opción correcta)
Caudal máximo secador-granulador 1.000 m^3 _____

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	40 °C	_____ °C
Temperatura aire de salida	40 °C	_____ °C
Caudal aire	700 - 1.000 m^3	_____ m^3
Compuertas aire	10 / 20	_____

2.2.- Carga de producto

Cargar mediante vacío los pellets de la fase API pellets en el secador Glatt WST-CD 120 y mezclar el conjunto en las siguientes condiciones hasta alcanzar una temperatura de producto de **30º C**, y la humedad del aire de salida sea **≤ 20%:**

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	40 °C	_____ °C
Temperatura producto	25 - 28 °C	_____ °C
Humedad aire salida HR	< 30%- 10%	_____ %
Intervalo sacudida	2 minutos	_____ min
Tiempo sacudida	15 segundos	_____ seg
Caudal de aire	600 - 700 m^3	_____ m^3

Hora inicio carga y mezcla: _____ Hora final: _____ Total: _____

2.3.- Preparar la suspensión

Recipiente limpio: SÍ _____ Lote y producto anterior: _____

1.-Eudragit L30 D 55 (30 % contenido en sólidos)19.350,0 g (5805 g seco) parcialmente neutralizado pH 5-6 .)
2.- Hidroxipropiimetilcelulosa.....645,0
3.- Talco.....806,25
4.- Dióxido de titanio.....537,50
5.- Trietilcitrato.....806,25
6.- Agua purificada para 215.000 cápsulas.....15.000 ml

Incorporar al depósito de 100 litros de acero inoxidable 316 L equipado con un agitador ultraturrax y un agitador de hélice acero inoxidable **el agua destilada (57.000 ml).**

Controlar durante todo el proceso que la temperatura de la suspensión esté entre 15 - 20 ºC, para que no coagule el Eudragit.

Añadir en el orden citado los siguientes componentes:

2.- Hidroxipropiimetilceluiosa. Agitar con ultraturrax 5 minutos. Parar el ultraturrax y poner en marcha el agitador de hélice.

A continuación añadir, sin parar el agitador, en unos 30 minutos, los otros excipientes 3, 4, y 5.

Parar el agitador de hélice y poner en marcha el ultraturrax durante 10 minutos.

Tamizar la suspensión por luz de malla de 0,2 mm de luz (ASTM 60).

Control de proceso de la dispersión acuosa.

Validación: pH, densidad y viscosidad. Temperatura de la suspensión.

Rutinario: pH, temperatura de la suspensión.

2.4.- Sprayado

Proceder al sprayado de la suspensión acuosa mediante bomba peristáltica la velocidad 12 rpm (equivalente a 300 ml / minuto). La temperatura del producto no debe superar los 29 °C.

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	30 - 35 °C	_____ °C
Temperatura producto	25 - 28 °C	_____ °C
Temperatura aire salida	30 °C	--------- °C
Caudal aire	600 - 800 m^3	_____ m^3
Compuertas	20/20 (recomendado)	_____ min
Intervalo sacudida	6 minutos	_____ min
Tiempo sacudida	15 segundos (mínimo)	_____ s

Humedad relativa aire salida	15 - 30%	_____ %
Velocidad de la bomba	12 rpm	_____ rpm
Presión de pulverización	3,5-4 bar	_____ bar
DP Fondo secador	4 kPa	_____ kPa

Hora inicio sprayado: _____Hora final: _____Total: _____

Registrar el seguimiento del proceso cada 6 minutos en la tabla anexa. Anotar los datos del proceso después de la sacudida y estabilización de las condiciones.

TABLA SEGUIMIENTO SPRAYADO

HORA									
Tiempo (min)	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**
Caudal aire (m^3)									
T^a entrada (C)									
T^a salida (C)									
T^a producto (C)									
H. R salida (%)									
H. R entrada (%)									
DP Fondo secador (kPa)									

2.5.- Secado

Determinar la humedad absoluta del aire de entrada: _____ g/kg aire
(Límites de trabajo: < 8 g/kg Recomendado: <6 g/kg)

Secar los pellets húmedos a una temperatura de entrada de 60 °C

	TEÓRICO	REAL
Temperatura aire entrada	60 °C	_____ °C
Temperatura aire salida	50 °C	--------- °C
Temperatura producto	40 - 50 °C	_____ °C
HR% aire de entrada	15% - 5%	--------- %
HR% aire de salida	40 - 15%	--------- %
Caudal aire	1.000 m^3	_____ m^3
Compuertas	30/30 (recomendado)	_____
Intervalo sacudida	6 minutos	_____ min
Tiempo sacudida	15 segundos (mínimo)	_____ seg

Continuar con el secado hasta que la temperatura del producto alcance 50 °C. Calentar durante 15 minutos.

Sacudir 30 segundos una vez finalizado el secado.

Hora inicio secado: _____ Final secado: _____ Total secado: _____

Control de proceso: se tomarán muestras para control de humedad

Especificación: ≤ 1,5%

Registrar el seguimiento del proceso cada 6 minutos en la tabla anexa.

Tabla seguimiento secado

HORA									
Tiempo (mln)	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**
Caudal aire (m^3)									
T.ª entrada (C)									
T.ª salida (°C)									
T.ª producto (C)									
H. R salida (%)									
H. R entrada (%)									

Control de proceso: Tomar muestras superior e inferior
Contenido de humedad. límite interno ≤ 1,5% límite máximo ≤ 2%

2.6.- Estabilización de la membrana

Rutinario:

Una vez se ha alcanzado el parámetro de humedad, se deja calentar durante 1 hora a 50 °C los pellets con objeto de curarizar la membrana.

Validación:

Durante la fase de validación se tomarán muestras a 1 hora a 50 °C y 2 horas a 50 °C y se comprobará la liberación en medio ácido y el perfil de disolución en medio básico de acuerdo con *Omeprazol delayed* de USP, antes de continuar el proceso de acondicionamiento.

2.7.- Tamización

Descargar el producto terminado inmediatamente al acabar el secado, a través de la granuladora TGC 220 equipada con tamices ASTM entre 20 y 30 quedando retenidos los pellets correctos entre estos dos tamices que equivalen a una luz de malla de 850 um y 600 um.

Determinar la temperatura del producto tamizado _____ °C
Granuladora TGC-220: Tipo de limpieza:_____ Tamiz empleado: _____
Lote y producto anterior:_____
Lote y producto anterior:_____

2.8.- Trasvasar los pellets terminados a un mezclador

Mezclar el producto durante 5 minutos para homogeneizar (si el proceso está validado, puede eliminarse esta operación).

Hora inicio _____ Hora final _____

Vaciar el mezclador sobre bidones de cierre hermético, etiquetados y con la tara de cada uno de ellos.

2.9.- Almacenar los pellets de producto terminado

Se almacenan en doble bolsa de polietileno dentro de contenedores de acero inoxidable de cierre hermético, con una carga máxima de 50 Kg.

Colocar entre las dos bolsas 4 bolsitas de tela con 100 g silicagel recién regenerado, con objeto de preservar los pellets de la humedad.

Tener precaución de tarar los contenedores con las bolsas para tener un rendimiento exacto.

2.10.- Control de proceso

Tomar muestras del principio y final, recogiéndolas en envase de vidrio de tapón y cierre de capsula de aluminio y enviarlas a control de calidad.

Validación: Se realizarán los siguientes controles: humedad (KF), pH, resistencia gástrica a pH ácido y perfil de disolución a pH alcalino según USP (ver omeprazol ***delayed capsules***), riqueza, contenido de impurezas, volumen aparente granulometría, peso medio de 20 pellets (el ensayo se repite tres veces tomando muestras de la parte superior, media e inferior) y grado de contaminación microbiana.

Rutinariamente: Humedad (KF), granulometría y resistencia gástrica (a pH ácido y perfil de disolución a pH alcalino según USP), pH y peso medio de 20 pellets (el ensayo se repite tres veces tomando muestras de la parte superior, media e inferior).

La riqueza, contenido de impurezas y peso por unidad de dosis de realiza en la fase de acondicionamiento primario. Cada 10 lotes o cada 6 meses se realiza el grado de contaminación microbiana, tomando muestras del llenado de sobres o cápsulas.

Cada uno de los ensayos ha de venir descrito en el PNT correspondiente, con los criterios de aceptación.

2.11.- Cálculo de rendimiento-Fase B

Pesar la fórmula obtenida y calcular el rendimiento obtenido.

Peso: _____ g

RENDIMIENTO: Peso total pellets _ X 100 =
Peso teórico *
* Peso teórico: Rendimiento: Recomendado Aceptado

Nota.- Almacenar los bidones a temperatura 22 ºC ± 2 ºC antes de su acondicionamiento.

8.2.- PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

Nota: si el proceso de elaboración está validado, se puede ahorrar la espera de los certificados de análisis finales del producto intermedio y serán validos los controles de proceso, para continuar con el acondicionado primarlo (envasado).

En este ejemplo se contempla de una manera pedagógica y por separado las operaciones de acondicionamiento primario –envasado– y las de acondicionamiento secundarlo –estuchado– de omeprazol cápsulas.

La secuencia resumida es la siguiente:

1.- Fórmula de envasado y acondicionado
2.- Documentación adjunta de OF (oficina de producción)
3.- Envasado: verificaciones previas y maquinarla utilizada (acondicionamiento primarlo)
4.- Precauciones generales
5.- Comprobaciones de puesta a punto del equipo de envasado
6.- Operaciones de envasado
    Toma de muestras
    Tabla de controles de proceso
    Balance de materiales
    Operaciones finales y resumen
7.- Estuchado – acondicionamiento secundarlo
    Verificaciones previas y maquinaria utilizada
8.- Operaciones de estuchado
    Trazabilidad
    Tabla de controles de proceso
    Balance de materiales
    Operaciones finales y resumen

1.- FÓRMULA DE ENVASADO Y ACONDICIONADO

CÓDIGO	MATERIAL ACONDICIONADO	POR UNIDAD	POR LOTE
	Omeprazol pellets 20 mg		
	Complejo omeprazol pellets 20 mg		
	Prospecto omeprazol pellets 20 mg		
	Estuche omeprazol pellets 20 mg		
	Caja embalaje omeprazol pellets 20 mgt		

2.- DOCUMENTACIÓN ADJUNTA DE OF (Oficina de producción)

	Nº	EN EL SOBRE	Nº
Muestra etiqueta caja embalaje		Etiquetas de limpieza	
Registro ejecución limpieza		Muestra de sobre marcado e identificado	
Comprobación visual limpieza		Muestra de estuche marcado e identificado	
Hoja etiquetas del material de envasado		Muestra de prospecto identificado	
Hoja de consumo		Tiquets de balanza	
Registro ensayo estanqueidad		Registro resumen controladora de peso	
Hoja de datos de envasado y gráfica			
Comprobación control en proceso			
Inspección producto acabado			
Certificado de análisis químico			
Certificado de análisis microbiológico			
Certificado de liberación de lote			

PROCEDIMIENTO: SALAM 000008 FECHA APROBACIÓN.
SUSTITUYE A. ---------- FECHA SUSTITUCIÓN:
MOTIVO SUSTITUCIÓN.

3.- VERIFICACIONES PREVIAS Y MAQUINARIA UTILIZADA EN ENVASADO

VERIFICACIÓN SALA
Comprobar que la sala está limpia. identificada y libre de cualquier material o documentación ajenos a esta fabricación

Fecha/Hora/Firma

BALANCE MATERIALES (REGISTRO ENTRADA MATERIALES)

Registrar la entrada de material de acondicionamiento:
Verificar que el material servido por el almacén corresponde a los códigos de la FÓRMULA DE ACONDICIONADO de la oficina de producción
Anotar la cantidad total servida y el número de análisis (lote OME) de cada material de acondicionamiento servido por el almacén
Si procede. anotar la cantidad total y el número de análisis (lote OME) de cada material de acondicionamiento sobrante del lote anterior
Todo el material de acondicionamiento presente en la sala o en el equipo tiene que estar identificado (código y nº análisis (lote OME)

Fecha/Hora/Firma

VERIFICACIÓN EQUIPO
Marcar el equipo utilizado

Envasadora de sólidos SMR código 000000	☐	Controladora de peso código 000000	☐
Transportador neumático de polvo código 000000	☐		☐
Aspirador código 000000	☐		☐
Elevador de cadena código 000000	☐		☐

Fecha/Hora/Firma

4.- PRECAUCIONES GENERALES

Producto higroscópico, no dejar el bidón abierto, no dejar producto en la tolva al finalizar la jornada de trabajo, reducir al mínimo el tiempo de manipulación del producto y reducir al mínimo el tiempo de paso evitando mantener la puerta abierta durante mucho tiempo.

Si el producto está elaborado con más de dos días de anterioridad estará almacenado en nevera, por tanto:

- Antes de abrir el bidón frío de la nevera, tener la precaución de que tome la temperatura ambiente. Para ello dejarlo a temperatura ambiente durante un mínimo de 12 horas.

ANTES DE ENVASAR, COMPROBAR LA HUMEDAD DEL PRODUCTO:

5.- COMPROBACIONES DE PUESTA A PUNTO DEL EQUIPO DE ACONDICIONAMIENTO (envasado)

5.1 - ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: COMPROBACIÓN LIMPIEZA EQUIPO

Comprobar la etiqueta de limpieza (ET0000) adjunta al documento Comprobación visual de Limpieza de la Envasadora (EN0000 y que la etiqueta) está firmada por el responsable técnico. En caso contrario comunicar al responsable técnico.

Producto y lote anterior _____

Comprobar:
Ausencia de material de acondicionamiento ajeno a esta fabricación SÍ ☐

Fecha/Hora/Firma

☐

En caso de que la limpieza no sea conforme, Iniciar el procedimiento de limpieza correspondiente tal y como se especifica en PNT.

5.2.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: COMPROBACIÓN DE FORMATO y CONDICIONES SALA

Comprobar al inicio de lote:
Formato instalado corresponde a omeprazol pellets 20 mg

Distribuidor	SÍ ☐	Mangueras exclusivas omeprazol	SÍ ☐
Tolva doble	SÍ ☐	Muesca desgarre omeprazol	SÍ ☐
Embudo dosificador único	SÍ ☐	Mordazas exclusivas omeprazol	SÍ ☐

Fecha/Hora/Firma

☐

Comprobar al inicio de cada turno:

FECHA								
HORA								
FIRMA								
Llave aire vibrador	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑
Llave aire seco tolva	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑
Llave aire seco bidon	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑	ABIERTA ❑
Aspirador CFM	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑
Deshumidificador sala	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑	ACTIVADO ❑
Humedad (≤ 30%)								

5.3.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: COMPROBACIÓN DE CONTROLES

En la pantalla de la envasadora, comprobar que estén activados o excluidos los siguientes controles al inicio de cada turno (ver PNT correspondiente).

FECHA																	
HORA																	
FIRMA																	
Calefacción	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐
Fotocélula	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐
Alimentación	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐
Extractor	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐
Muesca desgarre	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐
Bomba vacío	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐	POSIC 1 ☐
Vibrador	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐
Soplador	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐
Perforador	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐
Troquel	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐
Contador paro máquina	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐	DESACTIV ☐
Contador cinta	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐	ACTIVADO ☐
Contador cinta Preselección	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐	10 ☐

5.4.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: CONDICIONES DE TRABAJO

Comprobar y anotar las condiciones de trabajo de la envasadora de sólidos al Inicio de cada turno (Ver PNT correspondiente):

FECHA								
HORA								
FIRMA								
Temperatura de sellado (135-145 C)								
Velocidad (rpm 20-30)								

Cualquier variación de alguna de las condiciones establecidas deberá ser justificada y aprobada por Mantenimiento o por el responsable de sección:

OBSERVACIONES: _____

_____

_____

5.5.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: COMPROBACIÓN DE SEGURIDADES Y PUESTA A CERO DE CONTADORES

COMPROBACIÓN DE SEGURIDADES DEL EQUIPO

Al inicio de cada turno, comprobar la detención de la máquina en los casos indicados en el cuadro de la página siguiente.

5.6.- CONTROLADORA DE PESO RS 1: COMPROBACIÓN DE LIMPIEZA EQUIPO

Comprobar que la etiqueta de limpieza de la controladora está firmada por el responsable técnico. En caso contrario, comunicar al responsable.

Producto y lote anterior _____

Comprobar:
Ausencia de material de acondicionamiento ajeno a esta fabricación SI ☐

Fecha/Hora/Firma ☐

En caso de que la limpieza no sea conforme, Iniciar el procedimiento de limpieza correspondiente tal y como se especifica en PNT.

FECHA								
HORA								
FIRMA								
Cárter delantero derecho abierto	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑
Cárter frontal derecho abierto	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑
Cárter frontal izquierdo abierto	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑
Cárter lateral abierto	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑	DETENCIÓN ❑

PUESTA A CERO CONTADORES PARCIALES
Al inicio de cada turno poner a cero el contador de tiempo parcial (ver PNT correspondiente):

Puesta a cero	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑

5.7.- CONTROLADORA DE PESO RS 1: SELECCIÓN FORMATO Y LÍMITES DE ACEPTACIÓN (Ver PNT correspondiente)

Seleccionar el formato omeprazol pellets 20 mg **REALIZADO** ☐

Pesar 10 sobres vacíos en balanza
de precisión (_____) y anotar la media: **MEDIA TARA** ☐

En la controladora de peso introducir el peso medio obtenido como TARA (Ver PNT correspondiente)

Comprobar a continuación el PESO MEDIO
y los LÍMITES DE PRODUCTO:

PESO MEDIO **REALIZADO** ☐

LÍMITE DE PRODUCTO SUPERIOR: **REALIZADO** ☐

LÍMITE DE PRODUCTO INFERIOR: **REALIZADO** ☐

Fecha/Hora/Firma ☐

6.- OPERACIONES DE ENVASADO

6.1.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: TOMA DE MUESTRAS

TOMA DE MUESTRAS: al Inicio, medio y final de lote separar 30 sobres para Control de Calidad, identificándolos con la etiqueta de muestreo. Cumplimentar la etiqueta mencionada y la siguiente tabla:

MUESTRA	UNIDADES TOMADAS	Hora	FECHA	Firma
INICIO				
MEDIO *				
FINAL				

* Coger muestra según tablas militar estándar 414 (ver apartado muestreo).

Comprobar y realizar los siguientes controles de proceso y anotarlo en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO.

Peso: al inicio de turno pesar 10 sobres. Antes de efectuar la pesada realizar la tara de 1 sobre vacío.

Límite unitario (sobre individual) **Mín** [ ] **Máx** [ ]

Desviación estándar [**Inferior 0,3**]

Comprobar que ningún valor esté fuera de los límites establecidos y que la desviación estándar cumpla con el límite establecido. Firmar y guardar registro de pesadas.

Lote: al inicio, y cada **60** minutos, comprobar y transcribir en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO el marcaje del **LOTE** en el sobre, codificado con **4** dígitos (1 dígito para la letra correspondiente y 3 dígitos para la numeración).

Caducidad: al inicio, y cada **60** minutos, comprobar y transcribir en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO el marcaje de la **CADUCIDAD** en el sobre, codificado con **7** dígitos (**2** dígitos para el mes correspondiente y **4** dígitos para el año separados por **1** espacio).

Humedad: al inicio del proceso y cada **2** horas, comprobar y transcribir en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO la humedad de la sala.

Límite máximo humedad [**30 %**]

I: al inicio, y cada 30 minutos, comprobar la **INTEGRIDAD** de los sobres.
E: al inicio del proceso y cada 1 hora, comprobar el correcto sellado de los sobres. Para ello, efectuar el ensayo de **ESTANQUEIDAD** (ver PNT correspondiente).
M: al inicio, y cada **60** minutos comprobar que los sobres presentan muesca de desgarro.
A: con el fin de evitar la pérdida de aspiración, sacudir el filtro del aspirador cada **2** horas.

Adjuntar en un sobre anexo una muestra de 1 sobre marcado identificado con fecha y firma y guardarlo junto con la documentación.

Fecha/Hora/Firma

[ ]

6.2.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: TABLA DE CONTROLES DE PROCESO (ENVASADO)

FECHA:																				
Hora	Peso	Lote	Caducidad	Humedad	I	E	M	A	Firma											

FECHA:																				
Hora	Peso	Lote	Caducidad	Humedad	I	E	M	A	Firma											

6.3.- ENVASADORA DE SÓLIDOS SMR: EMBALAJE

Colocar los sobres de omeprazol pellets en cajas de embalaje omeprazol pellets 20 mg, formando cuatro hileras separadas mediante separadores, precintar con precinto anónimo (transparente).

Realizar las operaciones siguientes:

Colocar las cajas de embalaje en palés, distribuidas en **X** cajas por palé en **Y** pisos de **Z** cajas. Identificar el palé con etiqueta que Indique nombre de la especialidad, lote, caducidad, cantidad acondicionada y total de palés (PR084)

Si no se acondiciona inmediatamente, transportar los palés con las cajas acondicionadas a la zona de tránsito de materiales.

6.4.- BALANCE MATERIALES ENVASADO (CONCILIACIÓN MATERIALES)

Realizar la conciliación de material de acondicionamiento:

Contar y anotar la **cantidad** de cada material de acondicionamiento **sobrante.**

Anotar la **cantidad gastada en producto acabado** de cada material de acondicionamiento.

Anotar la cantidad gastada en pérdidas **(destruido)** de cada material de acondicionamiento.

Calcular y anotar las **mermas** para cada material de acondicionamiento. SI el resultado supera el 5% avisar al responsable técnico para justificación de la desviación.

Anotar la cantidad y nº análisis (lote SAL) del material sobrante como recibido del lote anterior de la siguiente OF (oficina de producción) o como devolución en el albarán de almacén, según proceda.

Todo el material de acondicionamiento sobrante tiene que estar Identificado (código y nº análisis o lote SAL) (etiqueta autoadhesiva ET0000).

6.5.- OPERACIONES FINALES DE ENVASADO

Anotar las horas de producción, nº unidades producidas y tiempo de equipo en los registros resumen correspondientes.

Notificar el final del proceso de acondicionado en el sistema informático.

FECHA	HORA INICIO	HORA FINAL	TIEMPO PROD	OPERARIOS	Nº UNIDADES	TIEMPO EQUIPO	OBSERVACIONES

BALANCE PRODUCCIÓN

TIEMPO PRODUCCIÓN		
TIEMPO M.O.D.		Tiempo total MOD x nº operarios
TIEMPO TOTAL EQUIPO		
Nº UNIDADES TOTALES		
RENDIMIENTO (90-100%)		Nº unidades totales x100 / Cantidad teórica (%)

INCIDENCIAS (Fecha y firma):

Verificado por	**Fecha**	**Firma**

7.- ESTUCHADO: ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO

7.1.- VERIFICACIONES PREVIAS Y MAQUINARIA UTILIZADA ESTUCHADO

VERIFICACIÓN SALA

Comprobar que la sala está limpia, identificada y libre de cualquier material o documentación ajenos a esta fabricación.

BALANCE MATERIALES ESTUCHADO (REGISTRO ENTRADA MATERIALES)

Registrar la entrada de material de acondicionamiento:

Verificar que el material servido por el almacén corresponde a los códigos de la FÓRMULA DE ACONDICIONADO de esta OF (oficina de producción).

Anotar la cantidad total servida y el número de análisis (lote SAL) de cada material de acondicionamiento servido por el almacén.

Si procede, anotar la cantidad total y el número de análisis (lote SAL) de cada material de acondicionamiento sobrante del lote anterior.

Todo el material de acondicionamiento presente en la sala o en el equipo tiene que estar identificado (código y nº análisis; lote SAL).

VERIFICACIÓN EQUIPO

Marcar el equipo utilizado

Estuchadora RSM 2	☐	☐
Controladora de peso	☐	☐
Estuchadora	☐	☐

7.2.- ESTUCHADORA RSM 2: COMPROBACIÓN DE LIMPIEZA DEL EQUIPO

Comprobar que la etiqueta de limpieza (PR002) de la estuchadora está firmada por el responsable de planta. En caso contrario comunicar al responsable de planta.

Producto y lote anterior _____

Comprobar:

Ausencia de material de acondicionamiento ajeno a esta fabricación SÍ ☐

En caso que la limpieza no sea conforme Iniciar el procedimiento de limpieza correspondiente tal y como se especifica en el PNT.

7.3.- ESTUCHADORA RSM 2: COMPROBACIÓN SEGURIDADES:

COMPROBACIÓN SEGURIDADES DEL EQUIPO

Al Inicio de cada turno comprobar la detención de la máquina en los casos siguientes:

FECHA									
HORA									
FIRMA									
Cárter delantero	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐
Cárter trasero	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐
Cárter protección manos	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐
Parada de emergencia	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐	DETENCIÓN ☐

FECHA								
HORA								
FIRMA								
Bomba vacío (RS4)	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑	POSIC. 1 ❑
Funcionamiento continuo (RS5)	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑
Extracción prospecto (RS6)	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑
Lectores código barras (RS7)	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑	POSIC. 0 ❑

Lector código de barras: al inicio de cada turno seleccionar el formato correspondiente a esta producción y comprobar que los códigos coinciden (ver PNT)

Lector código barras (Control): al inicio de cada turno convertir una barra fina en una gruesa en los códigos de prospecto y estuche y comprobar que la irregularidad se detecta y la unidad no conforme se detiene en la zona de estuchado manual (ver PNT correspondiente):

Control código estuche	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑
Control código prospecto	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑

7.4.- ESTUCHADORA RSM 2: COMPROBACIÓN DE SELECTORES Y LECTOR DE CÓDIGO DE BARRAS:

Nota : en la parte superior de la estuchadora, comprobar que estén activados o excluidos los siguientes controles al inicio de cada turno (ver PNT correspondiente):

7.5.- ESTUCHADORA RSM 2: COMPROBACIÓN DE CONTROLES, CONDICIONES DE TRABAJO Y PUESTA A CERO DE CONTADORES

Control ausencia producto y prospecto: al inicio de cada turno, NO colocar producto y/o prospecto en un estuche y comprobar que la estuchadora se detiene al pasar por el detector de ausencia de producto y/o prospecto.

FECHA								
HORA								
FIRMA								
Control ausencia de producto	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑
Control ausencia de prospecto	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑

Comprobar y anotar las condiciones de trabajo de la estuchadora RSM 2, al inicio de cada turno (ver PNT correspondiente)

Velocidad (25-35 est/min)								

PUESTA A CERO CONTADORES PARCIALES

Al inicio de cada turno poner a cero el contador de tiempo parcial, pulsando la tecla RESET del contador ET (ver PNT correspondiente):

Puesta a cero	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑	REALIZADO ❑

Cualquier variación de alguna de las condiciones establecidas deberá ser justificada y aprobada por Mantenimiento o por el responsable de sección:

OBSERVACIONES: _____

_____

7.6.- CONTROLADORA DE PESO RS: COMPROBACIÓN DE LIMPIEZA DEL EQUIPO

Comprobar que la etiqueta de limpieza (PNT) de la controladora de peso está firmada por el responsable técnico. En caso contrario comunicar al responsable la omisión.

Producto y lote anterior _____

Comprobar:
Ausencia de material de acondicionamiento ajeno a esta fabricación SÍ ☐

En caso de que la limpieza no sea conforme iniciar el procedimiento de limpieza correspondiente tal y como se especifica en el PNT.

7.7.- CONTROLADORA DE PESO RS: SELECCIÓN DE FORMATO, LÍMITES DE ACEPTACIÓN y CONTROL PREVIO (Ver PNT correspondiente)

Seleccionar el formato omeprazol pellets 20 mg

Comprobar que el contador parcial esté a cero, pasar las 10 primeras unidades conformes por la controladora de peso y anotar la media que aparece en pantalla principal (PESO MEDIO (CC)):

PESO MEDIO ☐

Anotar a continuación los LÍMITES DE PRODUCTO:

LÍMITE DE PRODUCTO SUPERIOR: PESO MEDIO +1,5: ☐

LÍMITE DE PRODUCTO INFERIOR: PESO MEDIO -1,0: ☐

CONTROL: extraer el prospecto de una unidad conforme y pasarla por la controladora de peso comprobando que se expulsa dicha unidad (repetir 3 veces).

REALIZADO ☐

8.- OPERACIONES DE ESTUCHADO

8.1.- ESTUCHADORA RSM 2. TRAZABILIDAD

Colocar **dos sobres** de **omeprazol pellets** y **un** prospecto de **omeprazol pellets** por estuche de **omeprazol pellets 20 mg.**

Comprobar y realizar los siguientes controles de proceso y anotarlo en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO.

Lot: al inicio, y cada 30 minutos, comprobar y transcribir en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO el marcaje del **LOTE** en el estuche, codificado con **4** dígitos (**1** dígito para la letra correspondiente y **3** dígitos para la numeración). Ver PNT **correspondiente.**

Cad: al inicio, y cada 30 minutos, comprobar y transcribir en la TABLA DE CONTROLES DE PROCESO el marcaje de la **CADUCIDAD** en el estuche, codificado con **7** dígitos (**2** dígitos para el mes correspondiente y **4** dígitos para el año, separados por **1** espacio). Ver PNT **correspondiente.**

MUY IMPORTANTE: anotar en la TABLA de TRAZABILIDAD la correspondencia entre los palés de envasado y las cajas de embalaje del estuchado.

Adherir una etiqueta identificativa de caja de embalaje al reverso de esta hoja y adjuntar en el sobre anexo una muestra de estuche marcado y prospecto firmados y fechados.

Realizar las operaciones siguientes:

- Colocar los estuches en cada caja de embalaje, precintar con precinto anónimo (transparente) y etiquetar en la esquina inferior izquierda con producto, lote y caducidad.
- Colocar las cajas de embalaje en palés **americanos**. Identificar el palé con etiqueta que indique nombre de la especialidad, lote, caducidad, fecha, cantidad acondicionada y total de palés (ver PNT correspondiente).
- Transportar los palés con las cajas acondicionadas a la zona de tránsito de materiales, identificarlos y colocarlos en almacén de producto terminado. Cuando se recibe la conformidad de control de calidad, se levanta la cuarentena por Dirección técnica.

ESTUCHADORA RSM 2: TABLA DE TRAZABILIDAD

Nº PALÉ de ENVASADO		CAJA INICIAL ESTUCHADO	CAJA FINAL ESTUCHADO	Fecha/Hora/Firma
	Corresponde a			
	Corresponde a			
	Corresponde a			
	Corresponde a			

8.2.- ESTUCHADORA RSM 2: TABLA DE CONTROLES DE PROCESO

FECHA:																			
Hora																			
Peso																			
Lote																			
Caduci-dad																			
Firma																			

FECHA:																			
Hora																			
Peso																			
Lote																			
Caduci-dad																			
Firma																			

FECHA:																			
Hora																			
Peso																			
Lote																			
Caduci-dad																			
Firma																			

8.2.- ESTUCHADORA RSM 2: TABLA DE CONTROLES DE PROCESO

FECHA:																				
Hora	Peso	Lote	Caduci-dad	Firma																

FECHA:																				
Hora	Peso	Lote	Caduci-dad	Firma																

FECHA:																				
Hora	Peso	Lote	Caduci-dad	Firma																

8.3.- BALANCE DE MATERIALES DE ESTUCHADO (CONCILIACIÓN MATERIALES)

Realizar la conciliación de material de acondicionamiento:

- Contar y anotar la **cantidad** de cada material de acondicionamiento **sobrante.**
- Anotar la **cantidad gastada en producto acabado** de cada material de acondicionamiento.
- Anotar la cantidad gastada en pérdidas **(destruido)** de cada material de acondicionamiento.
- Calcular y anotar las **mermas** para cada material de acondicionamiento. SI el resultado supera el 5% avisar al responsable de planta para justificación de la desviación.
- Anotar la cantidad y nº análisis (lote SAL) del material sobrante como recibido del lote anterior de la siguiente OF o como devolución en el albarán de almacén, según proceda.

Todo el material de acondicionamiento sobrante tiene que estar identificado (código y nº análisis o lote Sal) (etiqueta autoadhesiva ET 0000).

8.4.- OPERACIONES FINALES DE ESTUCHADO

Anotar las horas de producción, nº unidades producidas y tiempo de equipo en los registros resumen correspondientes.

Notificar el final del proceso de acondicionado en el sistema informático.

8.5.- PROCESO de ESTUCHADO: REGISTRO RESUMEN

FECHA	HORA INICIO	HORA FINAL	TIEMPO PROD	OPERARIOS	Nº UNIDADES	TIEMPO EQUIPO	OBSERVACIONES

BALANCE PRODUCCIÓN

TIEMPO PRODUCCIÓN		
TIEMPO M.O.D.		Tiempo total MOD x nº operarios
Nº UNIDADES TOTALES		
RENDIMIENTO (95-100%)		Nº unidades totales x100 / Cantidad teórica (%)

INCIDENCIAS (Fecha y firma):

Verificado por	**Fecha**	**Firma**

9.- ANEXO 2.- EJEMPLO PRÁCTICO. MUESTREO DURANTE EL LLENADO Y ACONDICIONAMIENTO DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL

Ver libro Análisis de control de medicamentos Editor R. Salazar, el tema "Muestreo en la industria farmacéutica", autor LL. Vicente.

Se describen varios ejemplos prácticos aplicables a omeprazol cápsulas o en su lugar también sobres monodosis de pellets.

9.1.- MUESTREO PARA CONTROL DE PROCESO DURANTE EL LLENADO DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA CONTENIENDO PELLETS DE OMEPRAZOL DE 20 MG

Se ha programado el llenado de un lote de **cápsulas de gelatina dura.**

Preparar un plan de muestreo sistemático (periódico) para el Control de Proceso tomando n unidades cada **t** minutos.

DATOS:

- Tamaño teórico del lote: 700.000 cápsulas/
- Velocidad de la máquina de llenado: 80.000 cápsulas /hora
- Nº estaciones de llenado: 10
- Horario de trabajo: 7:00 a 22:00 horas. Hora de inicio: 7:30 horas

Por tanto el **tamaño de la submuestra:** = nº estaciones de dosificación **= 10 cápsulas.**

Cálculo del número de muestras a tomar:

a) según Norma **MIL STD 414 E NIVEL IV**
   para 700.000 cápsulas le corresponde la **LETRA Q -----> 200 unidades (al menos)**
b) Según Norma **UNE 66-030-84, NIVEL II**
   para 700.000 cápsulas le corresponde la **LETRA P---------->200 unidades**

Por tanto el número de submuestras (incrementos) a tomar:

200 unidades a tomar / 10 (tamaño de la submuestra) **= 20 submuestras (al menos)**

Cálculo del tiempo de duración del proceso:

700.000 cápsulas/ 80.000 por hora = 8,75 horas = **525 minutos**

por tanto: 525 minutos / 20 veces = 26

Es decir, **cada 26 minutos deberíamos tomar una submuestra de 10 cápsulas.**

Para redondear, **se decide tomar una submuestra de 10 unidades cada 25 minutos.**

Confirmación:

Por tanto: 525/ 25 = 21 veces tomaremos 10 cáps. = 210 cápsulas
tamaño muestra = 210 unidades , este tamaño es superior a 200 unidades que establecen
Mil. - Std.- 414 (tabla IV) y UNE 66-030-84

Como hora inicio = 7:30 horas - hora fin = 16:15 horas.

El Plan de Muestreo queda establecido según esta tabla:

submuestra nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
hora recogida	7:30	7:55	8:20	8:45	9:10	9:35	10:00	10:25	10:50	11:15
nº unidades	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

submuestra nº	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
hora recogida	11:35	12:00	12:25	12:50	13:15	13:40	14:05	14:30	14:55	15:20
nº unidades	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

submuestra nº	21	22	23
hora recogida	15:45	16:10	FIN
nº unidades	10	10	10

9.2.- MUESTREO PARA CONTROLES DE LABORATORIO

Durante el proceso se deben tomar, además, muestras representativas con destino a los laboratorios de control para realizar los controles químicos y fármaco-técnicos.

El número de cápsulas necesarias para efectuar todos los controles es de por lo menos 90 unidades.

Preparar un plan de muestreo sistemático (periódico) para los Controles de Laboratorio tomando n´ unidades cada t´ minutos.

Como el número de muestras establecido en el ejemplo anterior era de 120 cápsulas, el plan de muestreo quedará establecido según la siguiente tabla:

Plan de muestreo: muestras tomadas al principio, medio y final.

submuestra nº	1	2	3
hora recogida	07:55	12:00	16:10
nº unidades	40	40	40

Estas muestras se tomarán aprovechando algunos de los tiempos de muestreo (extracciones) para los controles de proceso y se entregarán al laboratorio para efectuar las agrupaciones y análisis correspondientes. Las muestras para uniformidad de contenido, velocidad de disolución, etc. contendrán cápsulas del principio, medio y final del proceso.

9.3.- MUESTREO DE PRODUCTO ACABADO

Se trata de un producto que se envasa en blíster y se acondiciona en estuches.
El tamaño de lote teórico es de 700.000 cápsulas.
Cada caja de venta contiene dos blisters con 30 cápsulas cada uno.
Los estuches se disponen en contenedores con 100 estuches cada uno.
Se debe realizar un control visual por atributos y un control microbiológico.
Para el control microbiológico se necesitan un mínimo de 30 gramos de cápsulas.
Se deben tomar además muestras para la muestroteca.

Plan de muestreo para el control microbiológico

Se necesitan 30 gramos como mínimo.
Una cápsula pesa (polvo) 225 mg.
30.000 mg/ 225 mg = 133 cápsulas.

Los blísters son de 30 cápsulas ➠ por tanto **necesitamos 5 blísters (150 cápsulas).**

Una caja tiene 60 cápsulas ➠ por tanto necesitaríamos **3 cajas completas (180 cáps.)**
Se prefiere realizar el muestreo sesgado, por tanto se tomarán 3 cajas del final del proceso.

Plan de muestreo para la muestroteca

Para realizar un análisis se necesitan 90 cápsulas.
En la muestroteca deben guardarse unidades suficientes para realizar 3 análisis completos (excepto control microbiológico).

Por tanto se necesitan 1,5 cajas para cada análisis ➠ redondeando = 2 cajas
Para guardar muestras para realizar un análisis completo **por triplicado.**
Se guardarán 6 cajas completas.

Se tomarán 2 al principio, 2 a mitad y 2 al final del proceso.

Plan de muestreo estratificado para el control por atributos según MIL-STD-105E -Nivel II - inspección reducida - muestreo simple tomando n unidades de cada contenedor asignado.

Unidades teóricas a obtener: 700.000 / 60 = **11.666 cajas de 60 cápsulas**

Nº muestras a tomar: letra **M = 125 cajas**

Nº contenedores con 100 cajas: 11.666 / 100 = **116 contenedores**

Nº contenedores a inspeccionar (raíz de 116, redondeado) = **11 contenedores**

Nº de muestras a tomar por contenedor: 125 / 11 = 11,3 ➠ redondeado = **12 cajas por contenedor**

Comprobación: 12 muestras x 11 contenedores: 132 muestras a tomar (correcto > 125).

RESULTADO. Cada 11 contenedores, tomar 12 muestras

Con las necesidades de los controles microbiológicos, de muestroteca y control por atributos acumulados, se obtiene la siguiente tabla:

Plan de muestreo

submuestra nº	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
contenedor nº	**2**	**13**	**24**	**35**	**46**	**57**	**68**	**79**	**90**	**101**	**XX**
nº unidades (1)	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**
nº unidades (2)	**2**	**0**	**0**	**0**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5**
TOTAL	**14**	**12**	**12**	**12**	**14**	**12**	**12**	**12**	**12**	**12**	**17**

(1) Para control por atributos
(2) Para muestroteca y control microbiológico

10.- BIBLIOGRAFÍA

- "Formes galéniques à libération commandée: Perspectives therapeutiques et pharmacologiques", edité par John Urquhart. EDITIONS DE SANTE. 1983

- Patente de Astra, publicada en la oficina de patentes Japonesa el 18 de mayo 1984.(Patent Abstracts of Japan.vol. 8, nº 106(C-223) (1543), 18 may 1984).

- "Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications". Edited 1987 by Joseph R. Robinson & Vincent H. L. Lee. MARCEL DEKKER, INC.

- "Pharmaceutical Pelletization Technology". Edited by Isaac Ghebre- Sellasie. 1989.

- Pharmaceutical Technology · Control Drug Release Volume 2 1990. Editors· James I Wells & Michael H. Rubinstein. ELLIS HORWOOD.

- Fassihi RA.McPhillips AM. Uraizee SA. Sakr AM. 'Potential use of magnesium stearate and talc as dissolution retardants in the development of controlled release drug delivery systems' Pharm Ind. 1994; 56· 579-583.

- Pharmacotechnie Industrielle· Ives Rossetto Ed. Glatt Pharmatech juin 1998.

- Coated Pharmaceutical Dosage Forms. Bauer & Lehman & Osterwald & Rothgang . Medpharm scientific Publishers Stuttgart 1998.

- Pearnchob N. Bodmeier R. "Dry powder coating of pellets with micronized Eudragit RS for extended drug release". Pharm Res 2003: 20(12). 1970-1976.

- "Tecnologia Farmacéutica Industrial". 'Tema 2 Desarrollo Farmacéutico'· Salazar Ramon & Rivero Xavier Editor Salazar. Ramon. diciembre 2003.

- "Tecnologia Farmacéutica Industrial. 'Tema 22 Fabricación y control de granulados por administración oral. Ejemplos prácticos y parámetros críticos de la validación'. Garcia- Montoya Encarna & Salazar. Ramon. Editor Salazar. Ramon. diciembre. 2003.

- "Hand book of pharmaceutical excipients" Edited by Raymond C. Rowe& Paul J. Sheskey and Sian C. Owen fith Edition Ph P- 2006

- Pharmaceutical Development Q8 (R1). (Current step 4 13 november 2008).

- Eur Ph 6.0 Edition 2009.

- USP 32 (Nacional Formulary/27) Edition 2009.

- ICH Topic Q6A (Specifications).

TEMA 16.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE TEOFILINA

Suñé i Negre, Josep M.ª

1.- Introducción **587**
2.- Características físicas, químicas y galénicas de la teofilina **588**
3.- Comprimidos matriciales de liberación prolongada de teofilina **589**
4.- Comprimidos de liberación prolongada a partir de un granulado de teofilina recubierto **592**
4.1.- Ejemplo 1 ..... **594**
4.2.- Ejemplo 2 ..... **596**
5.- Comprimidos matriciales de hinchamiento controlado de teofilina **598**
6.- Comprimidos recubiertos de liberación sostenida de teofilina obtenidos mediante tecnología "hot-melt coating" **600**
7.- Otros comprimidos de liberación modificada de teofilina **604**
8.- Control de calidad de comprimidos de liberación modificada de teofilina **606**
9.- Bibliografía **608**

1.- INTRODUCCIÓN

La teofilina es un alcaloide del grupo de las metilxantinas, al igual que la cafeína y la teobromina. Las xantinas son dioxipurinas, relacionadas por tanto con las purinas y con el ácido úrico, por lo que pueden fijarse a receptores adenosínicos, lo que explica su actividad terapéutica. En efecto, la teofilina tiene una acción muy activa para relajar la fibra muscular lisa, en particular de los bronquios y vasos, estimular la actividad cardíaca, activar el sistema nervioso central (SNC) y aumentar la diuresis. La teofilina actúa directamente sobre el músculo liso bronquial, sin necesidad de activar o bloquear receptores de transmisores o mediadores. Su acción es más patente cuando previamente hay constricción. En la actualidad, la teofilina es un fármaco importante en el tratamiento del asma bronquial y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Debido a su utilización en tratamientos de larga duración (enfermedad crónica), se plantea la conveniencia de desarrollar con este fármaco medicamentos de administración oral de liberación prolongada o incluso sostenida, con el fin de facilitar la administración y favorecer el cumplimiento terapéutico por parte del paciente (mejor tomar un comprimido al día que tres comprimidos al día). Por otra parte, las características farmacocinéticas de la teofilina (absorción completa por vía oral, distribución bicompartimental alcanzándose el máximo efecto bronquial a los 30-45 min, volumen de distribución de 0,3-0,7 l/kg) hacen que

sea un buen candidato a su formulación en comprimido de liberación prolongada. Su escaso margen terapéutico provoca la necesidad de tener que monitorizar los niveles plasmáticos de la misma, lo que ha hecho que haya sido relegada su utilización como terapia de tercera línea debido a la relación beneficio-riesgo con respecto a los beneficios adicionales que aportan los broncodilatadores β-adrenérgicos.

En definitiva, la obtención de formulaciones orales de liberación prolongada de teofilina es muy interesante para poder tener un efecto de larga duración de su actividad terapéutica con el mínimo de administraciones y así favorecer la complacencia terapéutica del paciente y, por otro lado, asegurar unas concentraciones plasmáticas regulares y constantes. Así se desarrollaron los comprimidos de liberación lenta de teofilina, cuya principal indicación es el tratamiento del asma nocturno, aunque actualmente los corticoides inhalados y los β-adrenérgicos de duración prolongada son probablemente más eficaces. Los preparados de liberación lenta existentes en el mercado tienen un $t_{máx}$ de 4-6 horas y son más susceptibles que los de absorción rápida a la interferencia por diversos factores como son los alimentos, variaciones del pH, variaciones de tipo circadiano y el tránsito intestinal; ahora bien, la lenta absorción de los preparados de liberación prolongada de teofilina determina que las fluctuaciones de los niveles plasmáticos sean inferiores a las de los preparados de liberación rápida y que se puedan administrar menos veces al día.

2.- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y GALÉNICAS DE LA TEOFILINA

Antes de plantear cualquier tipo de formulación medicamentosa, es necesario efectuar un pormenorizado estudio de las características físicas, químicas y galénicas del principio activo con el fin de conocerlo a fondo y, a partir de este conocimiento, diseñar la mejor formulación en función de la mejor forma farmacéutica para ese principio activo. El estudio de este conocimiento presupone una investigación que forma parte de los denominados estudios de preformulación, inherentes a la propia investigación galénica para la consecución del medicamento planteado.

Desde el punto de vista químico estructural, la teofilina es una metilxantina cuya denominación química es 1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (figura 16.1). Desde el punto de vista galénico, lo más relevante de su estructura química es la presencia del grupo purínico, suficientemente estable, y de dos cetonas que, en principio, son poco reactivas en cuanto a los excipientes y tecnología farmacéutica empleados en la formulación de formas farmacéuticas sólidas.

Desde el punto de vista físico, se presenta como un polvo cristalino blanco, poco soluble en agua (1 g se disuelve en 120 ml), bastante soluble en etanol, poco soluble en cloroformo (1 g en 110 ml) y en éter. Se disuelve en disoluciones de hidróxidos alcalinos, en amoníaco y en ácidos minerales. Su pKa (25 °C) es de 8,77 y su pKb de 13,5 (2-5). El polvo cristalino de teofilina está constituido

por cristales aciculares, inodoros y con sabor ligeramente amargo, característica organoléptica que será necesario tener en cuenta al formularla como medicamento de administración oral. Puede presentarse en forma anhidra o monohidrato. Es estable expuesto al aire.

Las formas farmacéuticas sólidas existentes en el mercado presentan dosificaciones que van de 100 mg a 200 mg en los comprimidos de liberación inmediata y dosis de 200 mg a 500 mg para los comprimidos de liberación lenta.

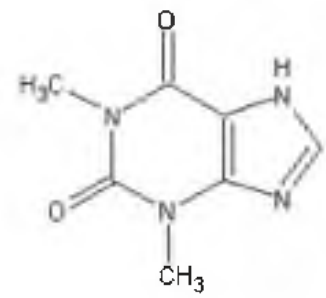


Figura 16.1. Estructura molecular de la teofilina.

3.- COMPRIMIDOS MATRICIALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TEOFILINA

Para lograr una forma farmacéutica sólida de administración oral y liberación lenta de teofilina, existen varias posibilidades: desde plantear procesos de microencapsulación hasta recubrimientos que hagan posible una liberación según una cinética de orden cero, pasando por la obtención de sistemas matriciales.

En el caso de la teofilina, una de las formulaciones desarrolladas con éxito se fundamentó en la realización de un sistema matricial a base de resinas acrílicas que consiguen la liberación lenta del fármaco según una cinética de orden uno. Se escogieron las resinas acrílicas del tipo Eudragit® RL y Eudragit® RS: copolímeros de ésteres de los ácidos acrílico y metacrílico con bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios. Según la concentración de grupos amónicos, se tendrá mayor o menor permeabilidad y liberará la teofilina más o menos rápidamente por difusión o permeación, si bien debe tenerse en cuenta que dicha permeabilidad también está en función del pH del medio.

La formulación de las matrices de teofilina se realiza con una mezcla de dos copolímeros: Eudragit® RL y Eudragit® RS en proporción 1:4 ya que, después de efectuar la correspondiente investigación galénica, se comprobó que proporcionaba una liberación lenta del fármaco según una cinética de orden uno.

La tecnología farmacéutica aplicada para la elaboración del sistema matricial se fundamenta en la realización de una granulación por vía húmeda acuosa, después del mezclado de los componentes que darán lugar al granulado matricial y que se indican en el cuadro 16.1.

Teofilina anhidra	300.00 mg/comprimido	83.8 %
EUDRAGIT® RL	11.60 mg/comprimido	3,2 %
EUDRAGIT® RS	46.40 mg/comprimido	13,0 %
	358.00 mg/comprimido	100 0 %

Cuadro 16.1. Fórmula cuantitativa del granulado matricial de teofilina, expresada en residuo seco

Una vez obtenido el granulado matricial de teofilina, se mezcla con los excipientes extragranulares, cuya formulación cuantitativa se indica en el cuadro 16.2.

Granulado teofilina	358.0 mg/comprimido	89.5 %
Celulosa microcristalina (PH101)	38.00 mg/comprimido	9.5 %
Estearato magnésico	4.00 mg/comprimido	1,0 %
	400.00 mg/comprimido	100 0 %

Cuadro 16.2. Fórmula cuantitativa del comprimido final

La tecnología de fabricación de los comprimidos finales de liberación prolongada de teofilina sigue las siguientes fases operativas:

1. Pesada de todos los componentes de la formulación.
2. Tamización de la teofilina anhidra por tamiz de 0,6 mm de luz.
3. Colocar la teofilina en amasadora rápida (Diosna, Tecnos, Colette, ...) y añadir toda la cantidad de Eudragit® RL y Eudragit® RS, amasando hasta consistencia adecuada. Controlar tiempo y velocidades de los elementos agitadores.
4. Una vez obtenido el amasado, pasar por granuladora de húmedos provista de tamiz de 4 mm de luz.
5. Secado del granulado obtenido en estufa estática (30 °C/24 h) o bien en lecho fluido (45 °C/1 h), hasta obtención de un granulado con humedad < 2%.
6. Una vez comprobada la humedad del granulado (<2%), efectuar tamización progresiva en tamizadora oscilante (2 mm Ø → 1 mm Ø → 0,6 mm Ø).

7. Efectuar control en proceso: peso del granulado obtenido.
8. Añadir al granulado obtenido en 6 los excipientes extragranulares (previamente tamizados por tamiz de 0,6 mm de luz) en la cantidad adecuada al peso de granulado obtenido (es necesario tener en cuenta las pérdidas producidas durante la fabricación) y mezclar en bombo mezclador adecuado (por ejemplo, bicónico): 15 minutos con la celulosa y, una vez efectuada dicha mezcla, añadir el estearato magnésico y mezclar durante 3 minutos.
9. Efectuar control en proceso: peso de la mezcla final obtenida.
9. Comprimir en máquina de comprimir rotatoria a un peso teórico de 400,0 mg/comprimido ± 5 % con punzones redondos cóncavos de 11 mm Ø.
10. Acondicionar en blíster PVC/ALU y estuchar.
11. Efectuar retirada de muestras para control de calidad del producto acabado, según se indica en el cuadro 16.3.

Peso medio	Riqueza en teofilina
Uniformidad de masa	Uniformidad de contenido (opcional)
Friabilidad	Productos de degradación
Resistencia a la rotura	Humedad
Disolución	Control microbiológico

Cuadro 16.3. Control de calidad a efectuar sobre los comprimidos matriciales de teofilina

En la reciente obra de Safarz K. Niazi, se describe una formulación más sencilla de comprimidos de liberación prolongada de teofilina obtenidos mediante compresión por vía directa. Para ello emplea una teofilina granulada (proveedor BASF) apta para la compresión directa. La formulación es la siguiente:

Teofilina granulada	500 mg
Kollidon® SR	125 mg
Ludipress® LCE	225 mg
Estearato magnésico	3 mg

El Kollidon® SR está constituido por un 80% de acetato de polivinilo, un 19% de polivinilpirrolidona y un 1% de laurilsulfato sódico y sílice. El Ludipress® LCE también es un excipiente coprocesado constituido por un 93% de lactosa y un 3,5% de una mezcla de Kollidon® 30 (polivinilpirrolidona soluble) y Kolllidon® CL (polivinilpirrolidona insoluble o crospovidona).

La tecnología de elaboración sigue las siguientes fases:

1) Mezclar todos los componentes.
2) Tamizar la mezcla obtenida en 1) por tamiz de 0,8 mm de luz.
3) Comprimir para obtener comprimidos con una masa media de 853 mg.

Las formulaciones y procesos expuestos en este apartado no deben considerarse los únicos a tener en cuenta. Antes bien, existen un gran número de formulaciones distintas correspondientes a comprimidos de liberación modificada de teofilina que han dado lugar a un también gran número de patentes tanto nacionales como internacionales. Seguidamente, se expondrán algunas de las formulaciones patentadas.

4.- COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA A PARTIR DE UN GRANULADO DE TEOFILINA RECUBIERTO

Se trata de la patente USP 6426091 (9) que protege un comprimido de liberación prolongada de teofilina compuesto por un granulado del fármaco recubierto con una mezcla de excipiente hidrofóbico y excipiente plástico y opcionalmente un excipiente polimérico entérico, que es comprimido junto con un disgregante extragranular. Fue presentada el 21 de marzo de 2000 con número de solicitud 09/509322, fecha de publicación 30 de julio de 2002, por la empresa Nikken Chemicals Co., Ltd. (Tokio, JP) y figuran como inventores Okumura, Mutsuo (Omiya, Japón), Kamakura, Minoru (Omiya, Japón) y Sunohara, Masaaki (Omiya, Japón).

De las 13 reivindicaciones de que consta la patente, se puede establecer que la invención consiste en la formulación de un comprimido de liberación prolongada de teofilina que **comprende un núcleo con gránulos conteniendo un 98% o más de fármaco, recubiertos por una película formada por un material hidrofóbico y un excipiente plástico (opcionalmente, también puede añadirse una cubierta de material polimérico entérico); estos gránulos son mezclados con un disgregante extragranular, dando lugar a una mezcla apta para ser comprimida.** El comprimido final resultante se disgrega en el estómago una vez administrado, quedando los gránulos dispersos que liberarán la teofilina de forma lenta y gradual, actuando la película de recubrimiento de factor limitante de dicha liberación. El granulado de teofilina obtenido presenta como características fundamentales el tener una alta dureza y tener un tamaño comprendido entre 50 y 1.700 micras (0,05 y 1,7 mm). Este granulado puede estar recubierto por una sola película o por dos películas, pudiéndose utilizar una mezcla de gránulos con dos tipos distintos de recubrimientos. **El material hidrofóbico debe ser insoluble en agua, preferiblemente etilcelulosa, copolímeros de acrilato de etilo-metacrilato de metilo o alquil amino-polímeros de metacrilato.** El excipiente plástico (necesario para evitar la rotura de la película) puede escogerse de entre los más habituales, especificándose que

puede ser alguno de los siguientes: trietilcitrato, éster de glicerol de ácidos grasos, alcohol cetílico, aceite de ricino endurecido, aceite de colza endurecido o cera de carnauba. Si se opta por añadir una cubierta entérica, se indica que puede para ello emplearse un copolímero de ácido metacrílico o un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, pudiéndose considerar también el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa o acetoftalato de celulosa.

En la descripción de la mejor manera de llevar a cabo la formulación y elaboración de estos comprimidos de liberación prolongada de teofilina, se indica que el núcleo está compuesto principalmente por gránulos constituidos en su mayor parte por teofilina (98% o más) con un tamaño comprendido entre 50 y 1.700 micras, preferiblemente entre 425 y 1.000 micras. La formulación del granulado está constituida mayoritariamente por teofilina, acompañada por un lubrificante como el estearato de magnesio, estearato de calcio, sílice coloidal anhidra o dióxido de silicio hidratado y un excipiente favorecedor de la disolución como laurilsulfato sódico, sacarosa, ésteres de ácidos grasos o monoestearato de glicerilo; la cantidad de teofilina es de como mínimo un 98%. El granulado puede obtenerse por cualquiera de las técnicas convencionales de granulación.

El granulado obtenido se recubre empleando una dispersión alcohólica (preferiblemente, en etanol), el material hidrofóbico en una cantidad del 3% al 10% y un excipiente plastificante en una cantidad del 0,3% al 4,5% con respecto a la cantidad de material hidrofóbico introducido. **Como alternativas de materiales hifdrofóbicos de posible utilización se encuentran los siguientes: etilcelulosa acuosa (Aquacoat®, Asahi Kasei o Surelease®, Colorcon), acrilato de etilo-copolímero de metacrilato de metilo (Eudragit NE®, Evonik), un copolímero de metacrilato (Eudragit L30D®, Evonik) y ftalato de hidroxiÇpropilmetilcelulosa (HP - 50, 55, Shinetsu química), siendo los de preferencia la etilcelulosa y los copolímeros de acrilato de etil-metacrilato de metilo.** Para formar la capa o capas de recubrimiento, puede emplearse cualquier técnica de las actualmente aptas para ello, siendo de preferencia el empleo de la tecnología fundamentada en lecho fluido.

Los gránulos recubiertos se comprimen para su uso en forma de comprimidos por un método general, junto con un excipiente disgregante extragranular que se introduce en una cantidad del 1% al 25% del peso de comprimido, preferiblemente del 5% al 15%, pudiéndose escoger entre los siguientes: almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón de sodio, etc. Con todo ello, se obtienen unos comprimidos de tamaño relativamente pequeño, con lo que son de menor tamaño en comparación con las formulaciones convencionales de teofilina.

El comprimido de liberación prolongada de teofilina según la presente invención se caracteriza porque, sometidos a ensayos de disolución "in vitro", se disgrega en los gránulos originales recubiertos con película y se dispersa inmediatamente después del comienzo de la prueba. La teofilina se disuelve gradual y lentamente a partir de la disgregación del comprimido, lo que demuestra que la fuerza de compresión ejercida durante la obtención de los comprimidos

no afecta significativamente a la cubierta de los gránulos. La liberación prolongada obtenida hace que el nivel óptimo de teofilina en la sangre se pueda alcanzar rápidamente y mantener una concentración plasmática estable eficaz durante un largo período de tiempo, pudiendo disminuir la administración del medicamento a una o dos veces por día.

Como es lógico, en la patente se incluyen una serie de ejemplos, de los cuales se exponen los más significativos.

4.1.- EJEMPLO 1

(1) 2.000 g de polvo de teofilina, 20 g de laurilsulfato de sodio y 20 g de estearato de calcio se mezclan de manera homogénea y la mezcla se granula por un método en seco de granulación. Después de la granulación, los gránulos se muelen para obtener cerca de 1.800 g de gránulos centrales que tengan un tamaño de entre 425 y 1.000 micras.

(2) 200 g de un agente de recubrimiento utilizando una dispersión acuosa de etilcelulosa de las comercialmente existentes (Aquacoat®, Asahi Kasei) y citrato de trietilo, para recubrir en lecho fluido una cantidad total de 400 g de gránulos (1) y obtener así los gránulos recubiertos con película. La composición porcentual de la dispersión de recubrimiento se indica en el cuadro 16.4.

Composición	**Peso (%)**
Etilcelulosa	17.4
Alcohol cetílico	1.8
Laurilsulfato de sodio	0.8
Citrato de trietilo	6.0
Agua destilada	74.0
(Total)	100.0

Cuadro 16.4

(3) De la misma forma (2), se tiene como alternativa emplear 400 g de la dispersión de recubrimiento, que se pulverizan sobre 400 g de gránulos (1) para preparar gránulos recubiertos con película.

(4) De la misma forma (2), se tiene como alternativa emplear 700 g de la dispersión de recubrimiento, que se pulverizan sobre 400 g de gránulos (1) para preparar los gránulos recubiertos con película.

(5) Con el fin de preparar gránulos con dos capas de recubrimiento, se plantea la posibilidad de utilizar 450 g de una dispersión de recubrimiento con la composición indicada en el cuadro 16.5, que se pulveriza sobre 300 g de gránulos con la cubierta obtenidos en (2).

Composición	**Peso (%)**
Etilcelulosa	10,0
Alcohol cetílico	2,0
Agua destilada	8,0
Etanol	80,0
(Total)	100 0

Cuadro 16.5

(6) De la misma manera (5), se tiene como alternativa emplear 450 g de la dispersión de recubrimiento, que se pulveriza sobre 300 g de gránulos recubiertos obtenidos en (3) para preparar gránulos con dos capas.

(7) De la misma manera (5), se tiene como alternativa emplear 450 g de la dispersión de recubrimiento, que se pulveriza sobre 300 g de gránulos recubiertos obtenidos en (4).

(8) Una vez obtenidos los gránulos recubiertos, 500 g de hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución (disgregante extragranular) y 5 g de estearato de calcio fueron homogéneamente mezclados para obtener un granulado por vía seca (compactadora de rodillos). Después de la compactación, se granula para obtener 200 g de gránulos con un tamaño de entre 425 y 1.000 micras.

(9) 284 g de gránulos recubiertos obtenidos en (5) y 30 g del polvo o granulado obtenido en (8) se mezclan homogéneamente. La mezcla se comprime a 1,5 t utilizando un punzón oblongo para obtener comprimidos con un peso de 523 mg, un diámetro mayor de 13 mm, un diámetro menor de 6,5 mm y un espesor de 5,95 mm.

(10) 300 g de gránulos recubiertos obtenidos en (6) y 30 g del polvo o granulado obtenido en (8) se mezclan homogéneamente. La mezcla se comprime a 1,5 t utilizando un punzón oblongo para obtener comprimidos con un peso de 550 mg, un diámetro mayor de 13 mm, un diámetro menor de 6,5 mm y un espesor de 6,25 mm.

(11) 335 g de gránulos recubiertos obtenidos en (7) y 30 g del polvo o granulado obtenido en (8) se mezclan homogéneamente. La mezcla se comprime a 1,5 t utilizando un punzón oblongo para obtener comprimidos con un peso de 608 mg, un diámetro mayor de 13 mm, un diámetro menor de 6,5 mm y un espesor de 7,02 mm.

4.2.- EJEMPLO 2

(1) 1.500 g de polvo de teofilina y 15 g de estearato de calcio se mezclan homogéneamente y se granula por un método en seco de granulación. Después de la granulación, se obtienen alrededor de 1.300 g de gránulos con un tamaño de entre 425 y 1.000 micras.

(2) 300 g de una formulación de recubrimiento con la composición que se indica en el cuadro 16.6 utilizando Aquacoat® (etilcelulosa), Eudragit L30D-55 (copolímero de metacrilato) y citrato de trietilo se pulverizan sobre 500 g de granulado obtenido en (1) empleando para ello un aparato tipo lecho fluido.

Composición	Peso (%)
Etilcelulosa	11.6
Alcohol cetílico	1.2
Laurilsulfato de sodio	0.5
Copolímero de metacrilato	2.7
Citrato de trietilo	4.8
Agua destilada	79.2
(Total)	100 0

Cuadro 16.6

(3) 300 g de una formulación de recubrimiento con la composición que se indica en el cuadro 16.7 utilizando Aquacoat® (etilcelulosa), Eudragit L30D-55 (copolímero de metacrilato) y citrato de trietilo se pulverizan sobre 500 g de granulado obtenido en (1) empleando para ello un aparato tipo lecho fluido.

(4) 300 g de una formulación de recubrimiento con la composición que se indica en el cuadro 16.8 utilizando etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HP-50 se pulveriza sobre 400 g de gránulos recubiertos obtenidos en (2) empleando para ello un aparato tipo lecho fluido.

(5) De la misma manera como en (4), 300 g de una formulación de recubrimiento se pulveriza sobre 400 g de gránulos recubiertos obtenidos en (3) para preparar gránulos recubiertos con dos capas.

(6) 300 g de hidroxipropilmetilcelulosa de baja sustitución y 3 g de estearato de calcio se utilizan en la misma forma que en (8) del ejemplo 1 para obtener 100 g de gránulos con un tamaño de 425 y 1.000 micras.

Composición	Peso (%)
Etilcelulosa	12,2
Alcohol cetílico	1,3
Laurilsulfato de sodio	0,6
Copolímero de metacrilato	2,0
Citrato de trietilo	4,8
Agua destilada	79,1
(Total)	100 0

Cuadro 16.7

Composición	Peso (%)
Etilcelulosa	5,3
Ftalato de Hidroxi-propilmetilcelulosa	2,7
Alcohol cetílico	0,8
Agua destilada	11,2
Etanol	80,0
(Total)	100,0

Cuadro 16.8

(7) 91,6 g de gránulos recubiertos obtenidos en (4) y 10 g de polvo o granulado obtenido en (6) se mezcla homogéneamente. La mezcla se comprime con un punzón redondo para obtener comprimidos con un peso de 254,0 mg, un diámetro de 8 mm y un espesor de 5,29 mm.

(8) 89,3 g de gránulos recubiertos obtenidos en (5) y 10 g de polvo o granulado obtenido en (6) se mezcla homogéneamente. La mezcla se comprime con un punzón redondo para obtener comprimidos con un peso de 248,3 mg, un diámetro de 8 mm y un espesor de 5,24 mm.

5.- COMPRIMIDOS MATRICIALES DE HINCHAMIENTO CONTROLADO DE TEOFILINA

Se trata de la patente USP 4837032 (10) que protege un comprimido matricial de liberación prolongada de teofilina que fue presentada el 4 de febrero de 1989 con número de solicitud 06/825909, fecha de publicación 6 de junio de 1989, por la empresa Farval AG (Zug, Switzerland) y figura como inventor Aracelis M Ortgea (Caracas, Venezuela). En este caso, no se emplean recubrimientos para obtener la liberación prolongada del fármaco, formulándose un sistema matricial polimérico de muy lenta erosión que libera la teofilina por un mecanismo de difusión.

El comprimido matricial está constituido por entre un 43% y un 50% de teofilina, del 10% al 20% de un polímero insoluble en agua, de un 10% a un 15% de un polímero del grupo de polímeros formadores de geles hidrofílicos en contacto con el agua y de un 5% a un 15% de un polímero insoluble en medio ácido (pero soluble en medio acuoso neutro o alcalino) provisto de grupos carboxílicos. El comprimido puede tener adicionalmente de un 5% a un 9% de lubrificantes hidrofóbicos. La formulación preferida es la que está constituida por teofilina, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, acetoftalato de celulosa y una mezcla lubrificante compuesta por ácido esteárico, estearato magnésico y talco.

La tecnología de fabricación empleada es la compresión previa granulación por vía húmeda anhidra. Para ello, se mezcla la teofilina con el polímero insoluble en medio ácido y se granula empleando una disolución alcohólica que contiene una parte de polímero formador de gel hidrofílico en contacto con agua. Posteriormente, el granulado formado se mezcla con el resto de polímero formador de gel hidrofílico en contacto con agua que previamente se ha mezclado con el polímero insoluble en agua. A la mezcla resultante se le añaden los lubrificantes y se comprime. El comprimido se administra cada 12 horas al paciente, consiguiendo mantener los niveles plasmáticos uniformes y regulares durante toda la pauta terapéutica.

Como puede observarse, se ha diseñado un comprimido matricial cuyos componentes son excipientes que retardan, mediante un mecanismo u otro, la liberación y posterior disolución de la teofilina. El polímero insoluble en agua desarrolla un efecto retardante de la disolución del fármaco. El polímero insoluble en medio ácido también hará más lenta la liberación del fármaco en el estómago, si bien no la impedirá en el tracto intestinal. El polímero formador de geles hidrofílicos en contacto con el agua dará lugar a un medio físico que provocará la difusión lenta de la teofilina a través de dicho gel. Finalmente, el uso de lubrificantes lipófilos también contribuirá a hacer más lenta la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica de comprimido.

En efecto, el comprimido de esta patente no se disgrega, sino que se hincha y se erosiona lentamente en el tracto gastrointestinal, provocando la liberación prolongada en el tiempo de la teofilina mediante un proceso de difusión. Sólo después de varias horas, el comprimido se disgrega. En los en-

sayos de disolución "in vitro" realizados utilizando fluidos gastrointestinales artificiales como medio de disolución, se demostró que estos comprimidos liberan la teofilina a razón de 12% ± 5% de la cantidad total por hora, independientemente del pH.

Como polímeros insolubles en agua aptos para su uso en la invención, son los que no se digieren a su paso por el tracto gastro-intestinal. Los polímeros adecuados incluyen acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, cloruro de vinilo / copolímeros de acetato de vinilo, polímeros y copolímeros de acrilato, los polímeros y copolímeros de metacrilato, los copolímeros de metacrilato de etilo y los copolímeros de metacrilato de metilo. El polímero preferido es el acetato de polivinilo, de preferencia en los niveles de 10% a 20% en peso del comprimido, preferiblemente en una cantidad alrededor del 15%.

Como polímeros insolubles en medio ácido para su uso en la invención son aquellos polímeros que tienen grupos carboxílicos y que, si bien son resistentes al medio acuoso ácido, se disuelven en un medio neutro o alcalino. Ejemplos de polímeros de este tipo son varios esteres, incluyendo acetoftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros de esteres de ácido acrílico y los copolímeros de esteres de ácido metacrílico. El material preferido es el acetoftalato de celulosa en los niveles de 5% a 15% en peso, de preferencia en un nivel de alrededor del 15% en peso.

El polímero soluble en agua formador de gel, el cual provocará el hinchamiento del comprimido en contacto con medio acuoso, puede ser polivinilpirrolidona, o derivados de la celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica. El material preferido es polivinilpirrolidona en niveles del 10% al 15% en peso, de preferencia cerca de 15% en peso.

Como se señaló anteriormente, el comprimido de la invención también puede incluir un lubricante hidrofóbico. Lubricantes adecuados incluyen talco, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, el aceite mineral y aceites vegetales hidrogenados. Un ejemplo de un material adecuado de ácidos grasos es el ácido esteárico o su sal de magnesio. El lubrificante preferido es una mezcla de ácido esteárico, estearato de magnesio y talco, de manera óptima en una proporción de peso de 3:1:0.5.

Después de todo lo expuesto, resulta que la formulación preferida contiene un 50% de teofilina anhidra, 15% de acetato de polivinilo, 15% de acetoftalato de celulosa, 15% de polivinilpirrolidona y el 5% de una mezcla de lubricantes que contengan 3 partes de ácido esteárico, 0,5 partes de estearato magnésico y 1,0 parte de talco.

Los comprimidos pueden ser elaborados siguiendo las siguientes fases:

1) Pulverización en molino de la teofilina y el polímero insoluble en medio ácido, preferentemente a un tamaño de partícula de menos de 0,6 mm de luz.
2) Mezclar la teofilina con el polímero y amasar-granular por vía húmeda empleando para ello una dispersión de polivinilpirrolidona en etanol.
3) Granular el amasado resultante por un tamiz de 1,18 mm de luz.

4) Mezclar el granulado con el resto de componentes de la formulación incluyendo la PVP no empleada en la granulación, los cuales previamente se habrán tamizado por malla de 0,6 mm de luz.
5) La mezcla resultante puede ser comprimida en máquina de comprimir rotatoria, a una dureza de entre 40 y 100 Newtons preferentemente.

El ejemplo incluido en la patente es suficientemente explícito en cuanto a cantidades y tiempos. Así, se indica que se efectuará una mezcla de 30 kg de teofilina y 9 kg de acetoftalato de celulosa, que será granulada con 12 kg de una solución al 25% de polivinilpirrolidona en etanol en un mezclador-granulador de alto rendimiento, durante 10 minutos. La masa húmeda se seca en un secador de lecho fluido a 40 - 50 °C durante 30 minutos. El granulado seco se pasa por un tamiz de 1,18 mm de luz. El granulado ya calibrado, se mezcla en mezcladora V con 9 kg de acetato de polivinilo (tamaño de partícula inferior a 0,6 mm), con los 6 kg de polivinilpirrolidona aún no utilizados y con 3 kg de la mezcla de lubricantes (ácido esteárico: talco: estearato de magnesio 3:1:0.5). Todos los ingredientes se mezclan durante 20 minutos. La mezcla final así obtenida se comprime a una dureza dentro del intervalo comprendido entre los 40 N y los 100 N. Este lote aportará trescientos mil comprimidos de 100 mg o ciento cincuenta mil comprimidos de 200 mg o setenta y cinco mil comprimidos de 300 mg. Los comprimidos pueden tener distinta morfología en función de la matricería disponible, si bien es preferible emplear punzonería redonda, plana y biselada.

6.- COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE TEOFILINA OBTENIDOS MEDIANTE TECNOLOGÍA "HOT-MELT COATING"

Recientemente, el grupo formado por Padsalgi A, Bidkar S, Jadhav V y Sheladiya D ha publicado en 2008 un trabajo en el que expone una serie de formulaciones para la obtención de comprimidos de liberación modificada, idealmente liberación sostenida, de teofilina, empleando la tecnología de elaboración mediante proceso "hot- melt coating": fusión en caliente de la mezcla polimérica empleada como recubrimiento y posterior pulverización de la misma sobre los comprimidos.

Los autores plantean el diseño de una forma farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de teofilina a partir del recubrimiento mediante películas poliméricas, ya que consideran que los sistemas de recubrimiento pelicular son los que proporcionan formas farmacéuticas que posibilitan la liberación del fármaco mediante una cinética de orden cero por un periodo de tiempo prolongado. Una alternativa para obtener una cubierta pelicular obviando el clásico proceso fundamentado en la preparación de una dispersión líquida que presupone la posterior evaporación del disolvente tras su pulverización sobre el soporte sólido a recubrir, consiste en la reciente tecnología en donde no se emplea disolvente alguno y que se fundamenta en la fusión por temperatura ("*hot melt*")

del polímero de recubrimiento. Se trata de efectuar una mezcla del polímero formador de película junto con un agente formador de poros que permita regular perfectamente la liberación lenta del fármaco, mezcla que se funde en caliente y se pulveriza sobre los comprimidos elaborados, obteniéndose en este caso comprimidos recubiertos.

Dada la tecnología utilizada, consistente en la fusión mediante aporte de calor de la mezcla de recubrimiento, el polímero a emplear debe tener un punto de fusión relativamente bajo, siendo ideal el empleo de polímeros con características semejantes a la cera (algunos autores hablan de "ceras" en general). Junto a este polímero, se añade algún excipiente con características polares, con el fin de generar los poros en la película de recubrimiento sobre el comprimido, indicándose que puede emplearse hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), cloruro de sodio, cloruro de potasio, urea, sacarosa, etc. También se encuentra descrito que en la mezcla puede incorporarse como alternativa algún tensioactivo como el laurilsulfato sódico o el bromuro de trimetilamonio, para facilitar la formación de poros en la cubierta cérea.

En la formulación propuesta, el comprimido que actuará como núcleo contiene 100 mg de teofilina (tamaño de lote, 4.000 comprimidos), conteniendo celulosa microcristalina y lactosa como diluyentes, almidón como aglutinante, talco y estearato magnésico como lubrificantes y, curiosamente, un conservante (no se indica cuál); este último excipiente no es constituyente habitual de formas farmacéuticas sólidas. Se obtiene por vía húmeda acuosa según la formulación que se indica en el cuadro 16.9. La mezcla final se comprime en máquina rotatoria provista de punzones redondos cóncavos de 8 mm de diámetro a un peso teórico de 200,0 mg.

Composición de la fórmula del comprimido	**Cantidad en mg/comprimido**
Teofilina	100 0
Lactosa	62.5
Celulosa microcristalina	12.5
Almidón	12.5
Talco	5.0
Estearato magnésico	2.5
Conservante	5.0

Cuadro 16.9

Este núcleo es recubierto con distintas formulaciones, con el fin de determinar cuál de ellas es la que proporciona el perfil de liberación de fármaco adecuado al objetivo propuesto. Las formulaciones se indican en el cuadro 16.10. Todas ellas se aplican mediante pistolas de pulverización, empleando una máquina de recubrimiento de bombo perforado, excepto en el caso de la referencia F1 en que no se pulveriza el líquido céreo de recubrimiento, sino que se vierte siguiendo la metodología clásica del grageado. El giro del bombo de re-

cubrimiento se mantiene a 40 rpm en las 8 pruebas realizadas y el caudal de pulverización es de 2 ml/min en todas las pruebas.

Composición de la fórmula de la mezcla de recubrimiento	**Cantidades para cada uno de los 8 ensayos realizados**							
Referencia para cada ensayo	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Aceite de castor hidrogenado Hidroxipropilmetilcelulosa (PLC) Laurilsulfato sódico	10 - -	10 - -	9,75 - 0,25	9.5 - 0.5	9 - 1	9 1	6,6 3,3	5 5

Cuadro 16.10

Sobre los comprimidos recubiertos de todas las formulaciones realizadas, se efectuaron los ensayos de resistencia a la fractura (ensayo con 6 comprimidos recubiertos empleando durómetro Monsanto) y grosor del comprimido (se ensayan 10 comprimidos recubiertos). Este núcleo es recubierto con distintas formulaciones, con el fin de determinar cuál de ellas es la que proporciona el perfil de liberación de fármaco adecuado al objetivo, efectuándose sobre cada lote los controles del porcentaje de aumento de peso con respecto al peso del núcleo (diferencia de pesadas) y el ensayo de disolución "in vitro". Este último ensayo, por ser el que determinará si se consigue la cinética de liberación de la teofilina esperada, se describe con mayor profusión en el trabajo publicado, efectuándose según lo indicado en la USP XXIV (900 ml de HCl 0,1 N como medio de disolución, aparato 2, 100 rpm). Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 16.1, 16.2 y 16.3 extraídas directamente del artículo de Padsalgi A. y colaboradores. Asian y Pavm. 2008; 2: 26 - 29.

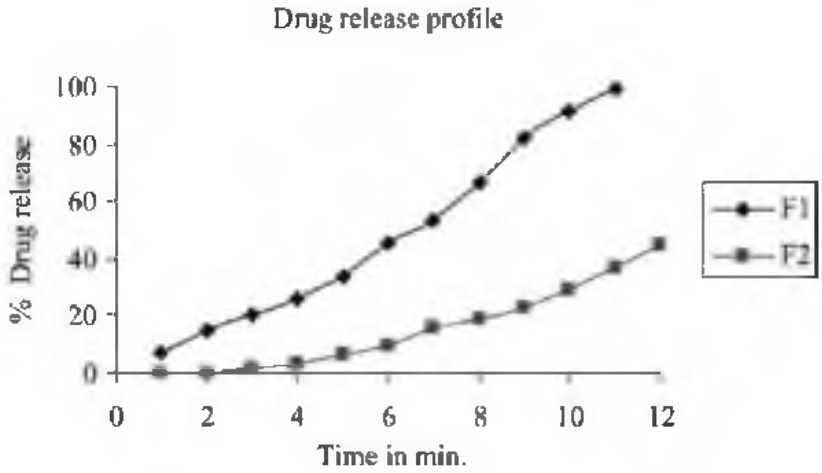


Figura 16.2. Cinéticas de disolución de teofilina de las referencias F1 y F2.

A partir de los resultados obtenidos para las formulaciones F1 y F2, expuestos en la figura 16.2, se concluye que la fórmula F2 presenta una cinética más lenta, debido a la obtención de una película de recubrimiento más uniforme y homogénea, derivada del sistema de pulverización empleado.

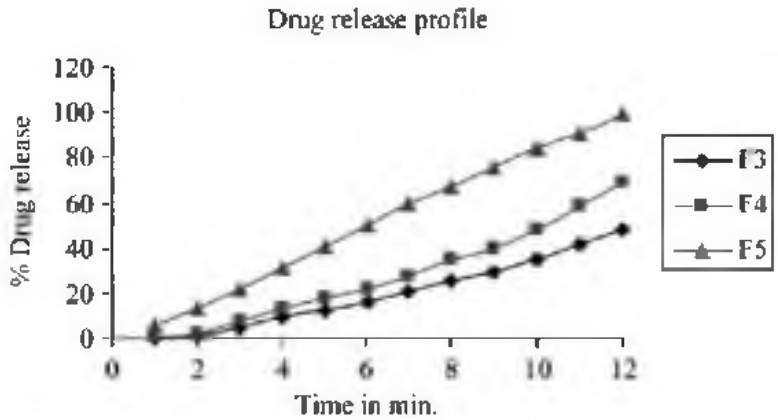


Figura 16.3. Cinéticas de disolución de teofilina de las referencias que contienen laurilsulfato sódico en su composición (F3, F4 y F5).

En el caso de las formulaciones F3, F4 y F5, a mayor cantidad de laurilsulfato sódico en la fórmula de recubrimiento, mayor velocidad de liberación de la teofilina.

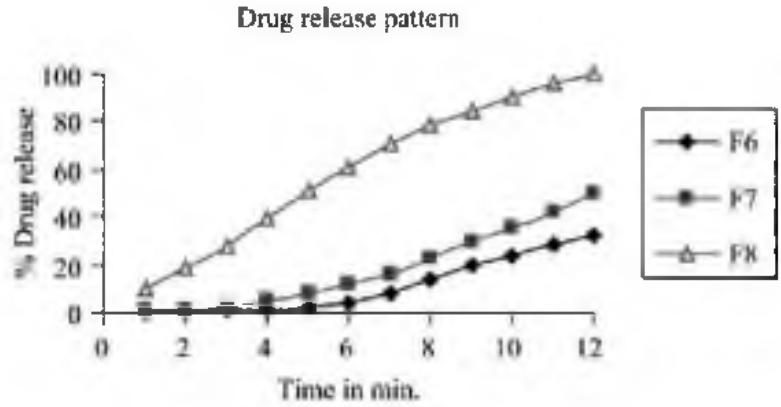


Figura 16.4. Cinéticas de disolución de teofilina de las referencias que contienen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en su composición (F6, F7 y F8).

En el caso de las formulaciones F6, F7 y F8, a mayor cantidad de HPMC en la fórmula de recubrimiento, mayor velocidad de liberación de la teofilina: a las

12 horas de iniciado el ensayo de disolución, el porcentaje de fármaco disuelto en el medio es del 33% para la fórmula F6, del 50% para la fórmula F7 y del 100% para la fórmula F8.

Finalmente, los autores acaban concluyendo que la mejor combinación para obtener comprimidos recubiertos de liberación sostenida de teofilina mediante tecnología "*hot-melt coating*", es la mezcla de un excipiente de tipo céreo como es el aceite de castor hidrogenado con un excipiente parcialmente soluble en agua del tipo hidroxipropilmetilcelulosa, sustancia de disolución lenta en agua fría e insoluble en agua caliente según indica el Index Merck.

7.- OTROS COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE TEOFILINA

Existe un gran número de patentes y trabajos publicados sobre formulaciones y técnicas de elaboración de comprimidos de liberación modificada de teofilina, así como también hay innumerables investigaciones de los parámetros que inciden en la liberación lenta de la teofilina a partir de la forma farmacéutica comprimido.

De esta manera, M. Nakano y colaboradores estudian el efecto de dos tipos de hidroxipropilcelulosa (HPC), con el fin de observar la influencia del distinto grado de viscosidad de dicho excipiente en la liberación lenta de la teofilina. Simultáneamente, estudian la influencia de distintos porcentajes del polímero en la formulación y el uso de la mezcla de los dos tipos de HPC en diferentes cantidades. Aportan ensayos de disolución "in vitro", en donde demuestran que la liberación del fármaco es más lenta cuanto mayor es el grado de viscosidad del polímero incluido en el comprimido. Los bajos niveles en saliva de teofilina obtenidos en cinco voluntarios después de la administración de estos comprimidos de liberación prolongada indicaron que efectivamente el fármaco se libera de forma lenta y prolongada a lo largo del tiempo también "in vivo".

En el intento de reducir costes de fabricación, algunos autores han ofrecido diversas formulaciones para elaborar comprimidos de teofilina de liberación modificada mediante compresión por vía directa. Uno de estos trabajos, publicado en 1998 por S. Indiran Pathew y col., Int. Pam, estudia formulaciones basadas en el uso de etilcelulosa como excipiente formador de comprimidos matriciales de liberación modificada. Se comprobó que la relación porcentual existente en el comprimido entre la teofilina y la etilcelulosa, así como la dureza del comprimido, eran factores que tenían una clara influencia en la liberación prolongada del fármaco, habiéndose conseguido una formulación que libera de forma lenta durante 12 horas. Anteriormente y en el mismo sentido, Tadashi y Keizaburu proponen una compresión directa mezclando homogéneamente 100 partes de teofilina con 5 a 200 partes de etilcelulosa y obtener comprimidos matriciales con unas durezas en el intervalo de 50 a 160 Newtons.

Paris L. y Stamm A. son los inventores de la patente EP 0239481, en donde el comprimido consiste en una matriz inerte plástica de PVC (cloruro de polivinilo), que permite controlar la liberación de la teofilina durante un intervalo de tiempo de 6 a 10 horas (media de 8 horas). El comprimido matricial, además de contener la teofilina en una cantidad terapéuticamente adecuada, tiene PVC (del 5% al 15% del peso total del comprimido) y un lubrificante lipófilo, preferiblemente estearato magnésico (aproximadamente un 2%). La tecnología de elaboración propuesta es la compresión previa granulación por vía húmeda, llevando a cabo la obtención de dos granulados independientes: la treofilina por un lado (empleando alcohol etílico) y la PVC por otro lado (empleando alcohol etílico y cloruro de metilo a partes iguales). La granulometría de ambos granulados se encuentra en tamaños comprendidos entre 0,5 mm y 1,0 mm. Una fórmula base es la siguiente:

Teofilina	300,0 mg
PVC	30,0 mg
Estearato magnésico	3,3 mg
Peso total del comprimido	333,3 mg

También empleando la compresión previa granulación por vía húmeda, Patel y Baria publican en el año 2009 el desarrollo y optimización de una formulación de comprimidos matriciales de liberación modificada de teofilina. Para ello emplean diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en concreto la HPMC K-4M y la HPMC K-100M. Las formulaciones empleadas se indican en el cuadro 16.11.

Composición de la fórmula del comprimido matricial	**Cantidades para cada uno de los 7 ensayos realizados (mg)**						
Referencia para cada ensayo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Teofilina anhidra	400	400	400	400	400	400	400
HPMC K-4M	25	-	50	-	55	40	50
HPMC K-100M	-	25	-	50	40	40	30
PVP K-90	16	16	16	16	16	16	16
Celulosa microcristalina	149	149	124	124	94	104	104
Estearato magnésico	10	10	10	10	10	10	10

Cuadro 16.11

Los comprimidos se elaboran previa granulación por vía húmeda. La teofilina y el polímero o polímeros (cuando se emplea mezcla de las dos HPMC), se pasan por tamiz de 0,25 mm de luz, se mezcla y se granula con PVP K-90 como

aglutinante, empleando alcohol isopropílico como vehículo líquido. El amasado obtenido se seca a 50 °C y se tamiza por tamiz de 0,75 mm. Finalmente, se mezcla el amasado con la celulosa microcristalina y el estearato magnésico y se comprime a un peso final de comprimido de 600 mg. De todos ellos, los perfiles de disolución "in vitro" más lentos y prolongados los proporcionan las fórmulas P5, P6 y P7, es decir, los comprimidos matriciales que emplean la mezcla de ambos tipos de HPMC.

8.- CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE TEOFILINA

El control de calidad específico de comprimidos de liberación modificada de teofilina debe hacerse recurriendo a la farmacopea de Estados Unidos (USP), ya que es la única que contempla dicho control de calidad en función de cada medicamento y forma farmacéutica. En el caso de los medicamentos de teofilina, la USP no contempla monografía alguna dedicada a los comprimidos de liberación modificada, pero sí la tiene para las cápsulas de liberación modificada, que podría aplicarse para el caso de los comprimidos en cuanto a los ensayos de liberación "in vitro", ya que es el control específico a tener en cuenta en este caso. Del resto de controles propios de la forma farmacéutica (uniformidad de masa, resistencia a la fractura o dureza, friabilidad si procede, cuantificación de teofilina y productos de degradación, humedad) no serán tratados en este capítulo, ya que forman parte del control de calidad genérico de la forma farmacéutica a considerar.

USP 32/NF 27 contiene monografía dedicada a las cápsulas de liberación modificada, siendo la única dedicada a un medicamento de teofilina que libere el principio activo de forma prolongada y/o sostenida, según sea la cinética de cesión del mismo. En dicha monografía describe un ensayo propio que caracteriza el comportamiento del medicamento en cuanto a la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica. Este ensayo es el de disolución, que contiene para este medicamento en concreto hasta 10 pruebas distintas a las que asigna un número arábigo del 1 al 10 de forma cronológica y que se diferencian entre ellas en el porcentaje de fármaco teofilina cedido al medio de disolución en función del tiempo. De estas 10 pruebas, 9 son para distinguir entre medicamentos que son administrados cada 12 horas al paciente y tan sólo 1 (la prueba número 6) está indicada que deben cumplir las cápsulas de liberación modificada (lo que puede también extrapolarse al caso de los comprimidos de liberación modificada) que se administran cada 24 horas al paciente. En el primer caso, el cumplimiento de uno u otro ensayo de las 9 pruebas posibles implica que en el etiquetado del medicamento debe hacerse constar el número de prueba que cumple según la USP.

Las 10 pruebas tienen en común que emplean como volumen de disolución una cantidad de 900 ml del medio de ensayo, que será propio de cada prueba, excepto en el caso de la prueba número 6 de obligado cumplimiento para las

PRODUCTOS QUE SE DOSIFICAN CADA 12 HORAS	MEDIO (pH) Y APARATO (rpm)	TIEMPO (h)	CANTIDAD DISUELTA
PRUEBA 1	pH = 1,2 / 50 rpm	1	3% - 15%
	pH = 6,0 / 50 rpm	2	20%-40%
		4	50%-75%
		6	65%-100%
		8	> 80%
PRUEBA 2	pH = 4,5 / 75 rpm	1	10%-30%
		2	30%-55%
		4	55%-80%
		8	> 80%
PRUEBA 3	pH = 1,2 / 50 rpm	1	1%-17%
	pH = 7,5 / 50 rpm	2	30%-60%
		3	50%-90%
		4	> 65%
		7	> 85%
PRUEBA 4	pH = 3,0 / 50 rpm	1	13%-38%
		2	25%-50%
		3,5	37%-65%
	pH = 7,4 / 50 rpm	5	85%-115%
PRUEBA 5	pH = 3,0 / 50 rpm	1	10%-30%
		3,5	30%-60%
		5	50%-80%
	pH = 7,4 / 50 rpm	7	> 60%
		10	> 80%
PRUEBA 7	pH = 4,5 / 50 rpm	1	10%-40%
		2	35%-70%
		4	60%-90%
		8	> 85%
PRUEBA 8	pH = 7,5 / 100 rpm	1	3%-30%
		2	15%-50%
		4	45%-80%
		6	> 70%
		8	> 85%
PRUEBA 9	HCl 0,1 N / 50 rpm	1	5%-15%
	Fluido intestinal sin enzima / 50 rpm	2	25%-45%
		3	50%-65%
		4	> 70%
		6	> 85%
PRUEBA 10	pH = 1,2 / 50 rpm	1	6%-27%
	pH = 7,5 / 50 rpm	2	25%-50%
		4	65%-85%
		8	> 80%
PRODUCTOS QUE SE DOSIFICAN CADA 24 HORAS			
PRUEBA 6	pH = 6,6 / 100 rpm	1	5%-15%
		2	12%-30%
		4	25%-50%
		5	30%-60%
		8	55%-75%

Cuadro 16.12

cápsulas de liberación modificada que se administran cada 24 horas al paciente, en que deben emplearse 1.000 ml de medio de disolución. La determinación cuantitativa de teofilina liberada en función del tiempo se efectúa mediante espectrofotometría UV en el máximo de absorción de alrededor de 271 nm de las muestras filtradas, lo que es común para las 10 pruebas descritas en la monografía.

En el cuadro 16.12 se resumen las condiciones y especificaciones propias de cada prueba, indicándose en la primera columna el número de prueba y el aparato de disolución a emplear según USP (aparato 1 cestillo y aparato 2 palas), en la segunda columna el pH del medio de disolución a emplear a cada período de tiempo y las revoluciones por minuto de giro del elemento agitador del ensayo, en la tercera columna el tiempo de toma de muestras para analizar y en la cuarta columna las especificaciones en porcentaje de teofilina que debe encontrarse liberada a cada tiempo de toma de muestra.

9.- BIBLIOGRAFÍA

- Del Pozo Ojeda A. "Farmacia Galénica Especial". ROMARGRAF SA. Barcelona, 1977. 1: 116-117.
- United States Patent 4837032 "Theophylline sustained release tablet". Fecha de publicación 6 de junio de 1989. También como patente europea EP0231826 (A2) con fecha de publicación de 12 de agosto de 1987.
- United States Patent US4692337 (A) "Sustained release pharmaceutical tablet of theophylline and production process thereof" Fecha de publicación 8 de septiembre de 1987
- European Patent. EP 0 239 481 (A1). "Theophylline sustained release tablet comprising PVC and process for its preparation" Fecha de publicación 30 de septiembre de 1987
- S Indiran Pather, Irina Russell, James A Syce, Steven H Neau. "Sustained release theophylline tablets by direct compression: Part 1: formulation and in vitro testing". Int J Pharm, 1998. 164(1-2). 1-10.
- United States Patent 6426091. "Sustained-release theophylline tablet". Fecha de publicación 30 de julio de 2002.
- "Real Farmacopea Española (RFE)". 3ª edicion. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2005. 0299.
- Remington. "The Science and Practice of Pharmacy". 21st edition. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. PA (USA). 2006: 1373
- Masahiro Nakano, Naoko Ohmori, Ako Ogata, Kazuko Sugimoto, Yukiko Tobino, Reiko Iwaoku, Kazuhiko Juni. "Sustained release of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets". J Pharm Sci. 2006; 72(4): 378-380.
- "The Merck Index" 14 edición. MERCK & CO. INC Whitehouse Station , NJ (USA) 2006: 1595-1596.
- "European Pharmacopeia", 6ª edición (6.1). Council of Europe. Strasbourg (France). 2008; 0299.
- Flórez J. "Farmacología humana". 5ª edición. Elsevier Masson. Barcelona, 2008. 817-820.

- Martindale. "Guía completa de consulta terapéutica". 3ª edición. Pharma Editores SL. Barcelona, 2008: 1117.

- Padsalgi A, Bidkar S, Jadhav V, Sheladiya D. "Sustained release tablet of theophylline by hot melt wax coating technology". Asian J Pharm, 2008; 2. 26-29.

- Sarfaraz K Niazi. "Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation". Compressed Solid products. 2ª edition. Informa Healthcare. New York, 2009; 1. 482.

- Rakesh Patel. Ashok Baria . Formulation development and process optimization of theophyllIne sustalned release matrix tablet" Int J of Pharm and Pharm Sci 2009· 1(2)· 30-42

- The United States Pharmacopoeia (USP 32/NF 27). 32th Rev United States Pharmacopoelal Convention, Inc Rockville (MD), 2009; 3· 3976-3978

TEMA 17.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE PELLETS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE METILFENIDATO SR

Salazar Macian, Ramon & Adalid Falcón, José M.[1]

1.- Introducción 611
2.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y farmacocinética 612
3.- Procedimiento de análisis del principio activo (Ph Eur) 613
3.1.- Características físicas y químicas 613
3.2.- Métodos de identificación y análisis del principio activo e impurezas 614
4.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar. Pellets de metilfenidato SR - 12 horas por nebulización sobre núcleos inertes 615
4.1.- Actividades a realizar en el desarrollo de metilfenidato SR-12 616
Fase 1.- Estudios de preformulación 616
Fase 2.- Dominio de la técnica 617
Fase 3.- Estudios de formulaciones previas 620
3.1.- Estudios de formulaciones previas. Esquema de desarrollo 620
3.2.- Fundamento y factores principales que hemos de tener en cuenta en el desarrollo y posterior fabricación de estos pellets 621
Fase 4.- Estudios de la formulación elegida: formulación definitiva 626
4.1.- Método de fabricación y control de pellets de metilfenidato multicapa 627
4.2.- Descripción y estudio 627
4.3.- Ejemplo práctico. Método de fabricación a nivel escala de laboratorio 628
4.2.- Controles del proceso 631
4.2.1.- Controles previos al proceso. Análisis del principio activo y excipientes 631
4.2.2.- Controles durante el proceso 632
5.- Análisis del producto acabado (USP) 634
5.1.- Muestreo del producto acabado 634
5.2.- Métodos de identificación y análisis del producto acabado (riqueza e impurezas) 635
5.3.- Programa de estabilidad del producto acabado 638
6.- Almacenamiento y distribución 639
7.- Anexo 1.- Guía de fabricación. Protocolo de acondicionamiento 640
8.- Anexo 2.- Ejemplo: estabilidad del HCL metilfenidato en solución acuosa a distintos pH 641
9.- Anexo 3.- Presentaciones más usuales en el mercado farmacéutico 643
10.- Bibliografía 643

1.- INTRODUCCIÓN

El metilfenidato es un derivado piperidínico con actividad estimulante del sistema nervioso central y la respiración, que se está comercializando actualmente

en forma de clorhidrato para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños.

Se administra generalmente por vía oral en forma de comprimidos. Los efectos clínicos de la fórmula de liberación inmediata se manifiestan unos 30 a 45 minutos después de ingeridos, y se extienden por un máximo de 4 horas. Se comercializa bajo las marcas Ritalina, Rubifen, Methylin y Focalin (la última contiene sólo d-treo-metilfenidato o **dexmetilfenidato,** en lugar de la usual mezcla racémica de d,l-treo-metilfenidato de las otras presentaciones).

El MFD se encuentra disponible también en fórmulas de acción extendida (liberación prolongada, LP), que prescinden de la necesidad de repetir las dosis, pudiendo alcanzar una cobertura de 8 horas (Ritalina LA) a 12 horas (Concerta). Se trata de la misma droga, pero con un recubrimiento especial que la libera de manera controlada en el sistema, atenuando, además, picos y valles en los niveles plasmáticos de sustancia.

2.- ACTIVIDAD TERAPÉUTICA. FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Acción terapéutica

Estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC).

Indicaciones

Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), como una parte integral del programa de tratamiento global que incluye otras medidas curativas (psicológicas, educativas y sociales), para obtener un efecto estabilizador en niños con TDAH.

Narcolepsia: los síntomas abarcan somnolencia diurna, episodios de sueño inhabituales y pérdida rápida del tono muscular voluntario.

Farmacodinamia

El **metilfenidato** es un estimulante del sistema nervioso central. Su mecanismo de acción en el ser humano no se ha dilucidado por completo, pero, presumiblemente, ejerce su efecto estimulando el sistema activador del tronco cerebral y la corteza. No se ha determinado claramente el mecanismo por el que **metilfenidato** produce sus efectos sobre la mente y la conducta de los niños ni se han obtenido pruebas concluyentes de cómo se relacionan tales efectos con las afecciones del sistema nervioso central.

Farmacocinética

El MFD es una mezcla racémica (50/50) de enantiómeros d-treo y l-treo. El dexmetilfenidato (enantiómero dextrógiro) es el responsable del efecto terapéutico del MFD. La mezcla racémica, luego de ser administrada por vía oral, pasa por un proceso de ***clearance*** estéreo-selectivo.

El MFD es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal ($T_{máx}$ = 1 a 2 horas), y en forma casi completa. Debido a este efecto de primer paso, la bio-

disponibilidad sistémica es de alrededor de un 30%. La presencia de alimentos en el estómago acelera la velocidad de absorción pero no la cantidad total absorbida. La rapidez con que se absorbe la sustancia desempeña un papel importante en la efectividad, lo que haría a la preparación regular más conveniente.

La unión a las proteínas es baja. Por ser una sustancia alcalina, se une a glucoproteínas alfa y lipoproteínas y poco a la albúmina (15%). Un 85% de la concentración de la droga cruza la barrera hematoencefálica.

Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de 2 horas después de la administración oral. El área bajo la curva de concentración en plasma (AUC) y el pico de concentración ($C_{máx}$) son proporcionales a la dosis.

La semivida de la sustancia es de 3 horas, y los efectos clínicos se prolongan entre 2 y 4 horas. Esto demanda múltiples dosificaciones a lo largo del día. La razón del metabolismo rápido se debe a la débil ligadura a proteínas sanguíneas del MFD, que impide su distribución en los depósitos de grasa.

Se excreta principalmente como metabolito en la orina, apareciendo pequeñas cantidades en las heces. El mayor metabolito es el ácido ritalínico. el cual es farmacológicamente inactivo. Menos de un 1% de la droga es eliminada por la orina en forma inalterada.

3.- PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO (PH EUR)

Los métodos que se citan constituyen un resumen conceptual de la Ph Eur y la USP.

Se ha de recordar que los métodos descritos en farmacopeas se consideran validados y sólo es necesario realizar una verificación.

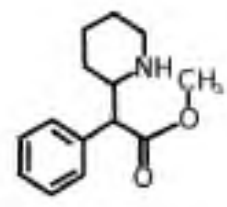
3.1.- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y QUÍMICAS

Metilfenidato : metil 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato

(Nomenclatura IUPAC)

Fórmula química: C14 H19 O2
Peso molecular 233,31 g/mol

Número CAS 113-45-1 metilfenidato base 298-59-9 metilfenidato clorhidrato	**Código ATC** N06B A04



El clorhidrato de metilfenidato (USP 32) contiene no menos de 98,0% y no más de 100,5% de $C_{14}H_{19}NO_2$. HCL, calculado respecto a la sustancia seca.

El **metilfenidato** (o **metilfenidán**) es un polvo cristalino fino, blanco, inodoro La molécula de metilfenidato posee dos centros de quiralidad; por lo tanto, existe un total de cuatro enantiómeros de esta droga.

Las primeras formulaciones de MFD que se comercializaron contenían los cuatro enantiómeros. Estudios subsecuentes revelaron, sin embargo, que los isómeros eritro estaban desprovistos de efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central. A causa de esto, las formulaciones actualmente disponibles contienen una mezcla racémica de solo d,l-treo-metilfenidato. La actividad farmacológica se atribuye principalmente al isómero d-treo.

El MFD es una amina simpaticomimética cuya fórmula molecular es $C_{14}H_{19}NO_2$. Pertenece al grupo de las fenetilaminas y, en particular, es un análogo ciclizado de la anfetamina. Estructuralmente, el MFD añade al modelo un anillo piperidínico, que incluye al nitrógeno y al carbono beta.

El clorhidrato de MFD (sal utilizada en la forma farmacéutica) es el clorhidrato de metil-α-fenil-2-piperidinacetato y contiene aproximadamente un 87% de MFD base. El peso molecular de aquél es 269,77. (Nótese la diferencia con dato indicado en tabla: se debe a que allí se refiere el peso molecular del MFD, y aquí el de su sal.)

Las soluciones de MFD son ácidas al tornasol. Aquel es libremente soluble en agua y en metanol, soluble en alcohol y ligeramente soluble en cloroformo y acetona. Su punto de fusión es de 224 - 226 grados Celsius. Se trata de un compuesto estable, combustible, y químicamente incompatible con agentes fuertemente oxidantes, álcalis, barbitúricos.

Según se describe en *Analytical Profiles of Drugs Substances,* **10**:433-497 (1981), el metilfenidato se hidroliza en condiciones no ácidas a ácido ritalínico, prácticamente inactivo. Por tanto, cuando se libera el metilfenidato en el intestino, a un pH superior a 5, se reduce su actividad terapéutica, ya que el metilfenidato se encuentra en un medio que ocasiona su hidrólisis.

Contenido de humedad (pérdida por secado). Secar el producto en vacío a 60° C durante 4 horas: la pérdida de peso no ha de ser superior al 0,5%.

3.2.- MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO E IMPUREZAS

- **Identificación de metilfenidato HCL (USP)**
  A: Absorción en el infrarrojo
  B: Responde a las pruebas para identificación de cloruros

- **Identificación y cuantificación de impurezas**
  Se describen dos impurezas principales:
  El isómero eritro y el clorhidrato de ácido α-fenil-2-piperidinacético.

En ambos casos se identifican y cuantifican por cromatografía capa fina utilizando una placa recubierta de 0,25 mm de gel de sílice para cromatografía.

Para cada una de las impurezas, se realiza una cromatografía distinta según se indica en farmacopea.

En cada placa se colocan de 20 a 10 ul de la **solución patrón** que es el "estándar de referencia" de la USP y de la **solución de prueba** en donde hemos de identificar las impurezas.

Desarrollado el cromatograma y evaporado el disolvente, se revelan las manchas de la placa, rociándolas con el reactivo respectivo.

Límite de impurezas

Isómero eritro: las manchas en la línea (misma altura) del clorhidrato de metilfenidato con el mismo Rf que el isómero eritro, no son más grandes ni más intensas que las producidas por el ER (estándar de referencia), solución de isómero eritro de clorhidrato de metilfenidato USP, cuando se observan bajo iluminación normal (**1%**).

Clorhidrato de ácido α-fenil-2-piperidinacético

Toda mancha en la línea de la **solución de prueba** que tenga el mismo valor de Rf que la mancha principal de la **solución estándar** no es más grande ni más intensa que la producida por la **solución estándar** (**0,6%**).

Análisis cuantitativo de clorhidrato de metilfenidato

Disolver aproximadamente 225 mg de clorhidrato de metilfenidato, pesados con exactitud, en 50 ml de ácido acético glacial en un matraz Erlenmeyer de 125 ml. Agregar 15 ml de acetato mercúrico SR y 5 gotas de p-naftobenceína SR y valorar con ácido perclórico 0,1 N SV hasta un punto final verde. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 26,98 mg de C14 H19 NO2.HCL.

4.- ESTUDIO TECNOLÓGICO DE LA FORMULACIÓN A ESTUDIAR. PELLETS DE METILFENIDATO SR - 12 HORAS POR NEBULIZACIÓN SOBRE NÚCLEOS INERTES

Para el desarrollo galénico de pellets de metilfenidato de acción sostenida se puede pensar en el estudio y preparación en dos líneas paralelas de desarrollo:

- Acción inmediata y retardada en pellets de forma separada. Las cápsulas contendrán diferentes proporciones de cada uno de ellos.
- Acción inmediata y retardada en un solo pellet. Las cápsulas sólo contendrán un tipo de pellet.

Acción inmediata y retardada en pellets de forma separada

En la patente norteamericana US6344215B1 se describe que se ha logrado mejorar la eficacia del preparado administrando 20 mg de metilfenidato en forma de cápsulas de gelatina, rellenas en su interior con dos tipos diferentes de pellets: un grupo de liberación inmediata (30%) conteniendo 6 mg de principio activo y otro grupo de liberación prolongada (70%) conteniendo un total de 14 mg de metilfenidato. De esta manera se consigue, al mismo tiempo, una acción rápida y una acción de efecto prolongado de 12 horas, permitiendo la administración de una sola toma al día.

Sin embargo, la preparación de cápsulas de gelatina conteniendo los dos tipos de pellets diferentes complica los procesos de producción y de dosificación.

Acción inmediata y retardada en un solo pellet

Existen diversas patentes que describen la posiblidad alternativa de pellets multicapa en los que la capa más interna, que contiene el metilfenidato para la liberación prolongada, está recubierta con una capa de polímero de metacrilato de amonio y, encima de ella, se encuentra una nueva capa que contiene el metilfenidato para la liberación inmediata. Otras patentes utilizan el mismo método pero utilizando etilcelulosa como membrana para obtener una cesión controlada de orden 0 con una actividad de 12 horas.

En el ejemplo que se estudia vamos a elaborar pellets multicapa de liberación controlada de metilfenidato, una sola toma al día con efecto prolongado durante 12 horas, que presente una mejor estabilidad del principio activo frente a valores de pH no ácidos.

4.1.- ACTIVIDADES A REALIZAR EN EL DESARROLLO DE METILFENIDATO SR-12

En general, en el desarrollo tecnológico de una nueva formulación a nivel de escala de laboratorio se han de contemplar 4 fases:

Fase 1. Estudios de preformulación

Se ha de advertir que en los estudios de preformulación se han de conocer las caracterisiticas físicas y químicas del principio activo, así como se han de realizar los estudios de compatibilidad entre los excipientes que normalmente se utilizarán en el desarrollo de la formulación y el APi (sustancia activa).

En el libro "Tecnología Farmacéutica" editado por Ramon Salazar, en el tema 2 se estudian los ensayos a realizar en el "desarrollo farmacéutico" de las formas de dosificación.

Aquí hemos de resaltar que es de especial interés estudiar la solubilidad del principio activo y la estabilidad de la solución a distintos pH, ya que el metilfenidato es inestable a pH superiores a 5. Es aconsejable en estos estudios poner los excipientes que acompañarán a la suspensión en la formación de las capas de los pellets.

Estos estudios nos aseguran a qué pH hemos de trabajar durante el proceso del sprayado y asimismo si es necesario poner en la formulación un tampón para asegurar la estabilidad del metilfenidato durante su liberación a lo largo del tracto gastrointetinal.

En la fabricación de pellets de metilfenidato SR 12, se utiliza una mezcla de glicina-ácido cítrico obteniendo una solución reguladora de pH 3,2.

Fase 2. Dominio de la técnica

Esta fase consiste en realizar una serie de pruebas con la maquinaria y los excipientes elegidos con el objetivo de estar familiarizado con el proceso de recubrimiento en las diferentes capas.

Los aparatos de elaboración de pellets por nebulización que se utilizan más son los de la firma Glatt GPCG y los de Huttlin, tipo Wurster.

En este primer paso es aconsejable no utilizar principio activo, ya que a menudo tiene precios muy altos. Para poder realizar un seguimiento de las pruebas y comprobar la efectividad de las diferentes capas, cuando el principio activo es soluble se incorpora un colorante a la solución a nebulizar, de manera que, de forma más barata y sencilla, se pueda analizar.

Otras veces y a menudo cuando el principio activo es insoluble se aplica en forma de suspensión. Se prepara una suspensión placebo que puede llevar el colorante incorporado. También es de interés para la adaptación de la formulación al equipo utilizar solamente la suspensión placebo, es decir sin principio activo y sin indicador (colorante). De esta manera se puede estudiar el rendimiento con el menor coste.

El tipo de núcleo inerte que aconsejamos son **pellets de celulosa microcristalina, CELLETs 500.**

El 85% de los pellets o núcleos inertes de este tipo presenta una granulometría inferior a 600 micrómetros.

La friabilidad de estos pellets es menor que los utilizados de azúcar, con lo que provocan menos polvo durante los procesos de recubrimiento. Tienen el inconveniente de que este núcleo no es soluble en agua o en general en disoluciones acuosas lo que puede dificultar un poco al realizar los ensayos de perfil de disolución automáticos, al obturarse ocasionalmente los filtros.

Teniendo en cuenta el tamaño de pellet y la dosis a contener, **se ha de calcular en qué cápsulas cabrán los pellets terminados.** Por otra parte también se estudian los pellets del mercado (competidores o productos análogos), que nos darán idea del número de cápsula a utilizar según la dosis. Se ha calculado que en una cápsula del nº 3 caben sin llenar en exceso 180 mg de pellets recubiertos, los cuales deben contener un total de 20 mg de metilfenidato.

Sin embargo hoy día, hay la tendencia de utilizar sobres de aluminio-aluminio, en lugar de cápsulas de gelatina, para el acondicionamiento primario de pellets, pues se asegura una mejor estabilidad del principio activo.

En el caso de estudiar el desarrollo de un solo pellet, conteniendo el principio activo ejemplo metilfenidato, inicialmente se puede adaptar la técnica de la patente anteriormente mencionada.

Esquemáticamente las preparaciones que se podrían realizar serían:

Pellets de diferente liberación

a.1) Pellets de acción inmediata:

- Se introducirán los pellets inertes en el lecho fluido de manera que dichos núcleos adquieran la temperatura deseada.
- Se preparará la primera capa a aplicar, formada por una solución de polivinilpirrolidona. En esta capa se introducirán en las formulaciones previas el colorante, en lugar del principio y el tampón.

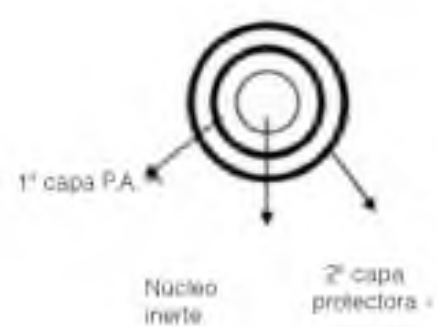


Figura 17.1.

- Una vez seca la primera capa se aplica una segunda de protección a base de hidroxipropil metilcelulosa. Se puede utilizar la marca comercial Opadry Clear. Una vez secos se retiran del lecho fluido.

a.2) Pellets de acción prolongada

- Sobre los pellets obtenidos de acción inmediata se aplica una capa retardante de etilcelulosa junto a un plastificante (figura 17.2).
- Los pellets obtenidos se secan a 60 °C durante 2 horas con el fin de que esta capa presente una correcta coalescencia (estabilización/envejecimiento de la membrana, llamada en inglés "*curing*").

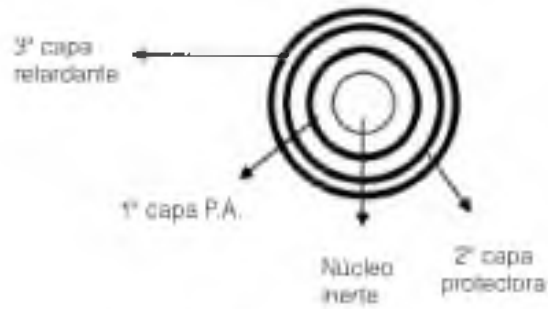


Figura 17.2.

a.3) Pellets de acción prolongada e inmediata conjuntamente

- **Se introducirán los pellets inertes** en el lecho fluido de manera que dichos núcleos adquieran la temperatura deseada.
- **Se preparará la primera capa a aplicar,** en forma de matriz, formada por una dispersión acuosa de etilcelulosa juntamente con el colorante y el tampón. En esta capa se sustituirá posteriormente el colorante por el principio activo. Normalmente se ha dominado el proceso en determinado equipo utilizando placebo. En la fase de formulaciones previas, se ha de utilizar el principio activo ya que se han de realizar estudios previos de estabilidad acelerada de la fórmula, en relación a propiedades físicas, químicas, productos de degradación, pH y en el caso de formas de dosificación modificada, como es el caso que estamos estudiando, tiene especial interés alcanzar el perfil de disolución previsto y la constancia de este perfil de disolución.
- **Una segunda capa de protección** formada por hidroxipropil metilcelulosa, tipo Opadray. Se secan y se dejan en estufa 2 horas a 60 °C.

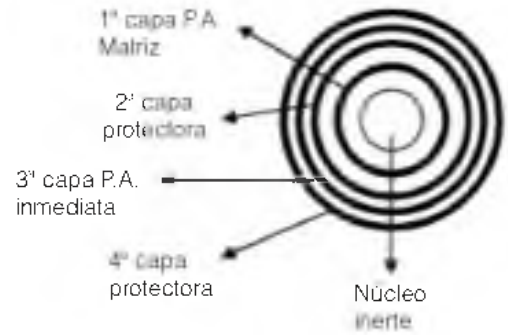


Figura 17.3.

- **Posteriormente se aplica una tercera capa** en la que análogamente a la primera, en los estudios de dominio de la técnica, se incorpora colorante y

tampón en solución o suspensión con polivinilpirrolidona como adherente. En los estudios de formulaciones previas, ya utilizaremos el principio activo, con objeto de conseguir la mejor formulación. Ésta es la capa que realiza la función de liberación inmediata.

- **Una cuarta capa protectora de hidroxipropil metilcelulosa tipo Opadry** (incluye dióxido de titanio).

Fase 3. Estudios de formulaciones previas

Una vez adquirida la técnica, (Fase 2 de los estudios) se procederá a realizar los estudios de formulaciones previas. En esta fase se pueden proponer distintas formulaciones de acuerdo con los puntos críticos del proceso y de los propios componentes. Se acostumbra a empezar elaborando tres formulaciones, con dos variables críticas por ejemplo cantidad de agua y temperatura. Con dichas formulaciones se realizarán estudios de estrés, a las temperaturas de 40 y 50 °C durante un mínimo de 30 días, sacando las primeras muestras a los 15 días para comprobar cuál de ellas presenta mejores resultados o si por el contrario se han de introducir algunas mejoras Es aconsejable almacenar muestras recién terminadas en la nevera a 4 °C. El método que se puede seguir en estos estudios es el Simplex, muy sencillo de aplicar.

También es de interés tener en cuenta y sobre todo en estas formulaciones de acción modificada, el perfil de disolución. Todo ello comporta que el método de análisis del principio activo, determinación de impurezas y el ensayo de disolución se han de tener ya ensayados y verificados aunque no estén validados.

El aparato que se aconseja utilizar para formas de dosificación sólidas de "*control release*" CR, es el nº 2 de la USP, o sea el método de palas.

3.1.- ESTUDIOS DE FORMULACIONES PREVIAS. ESQUEMA DE DESARROLLO

Realizados los estudios anteriores se llega a la conclusión de que seguiremos en la elaboración de los pellets MPD 12 horas, el esquema representado en la figura 17.4.

Es un diagrama en donde se contemplan las respectivas fases que se han de realizar para obtener un pellet de liberación inmediata (IR) y liberación sostenida (SR o ER):

1.- Elaboración de la capa de ER Extense-Release, en donde pondremos en suspensión sobre los núcleos inertes, el metilfenidato HCl, etilcelulosa ó Eudragit y la capa protectora de Opadry Clear (HPMC). Se obtienen los pellets ER.
2.- Pellets ER + capa IR. Sobre la capa ER, se pone la capa de liberación inmediata.
3.- Pellets ER+ capa IR + capa protectora de Opadry White (HPMC).
Finalmente sobre la fase 2 se añade la capa protectora de los pellets terminados.

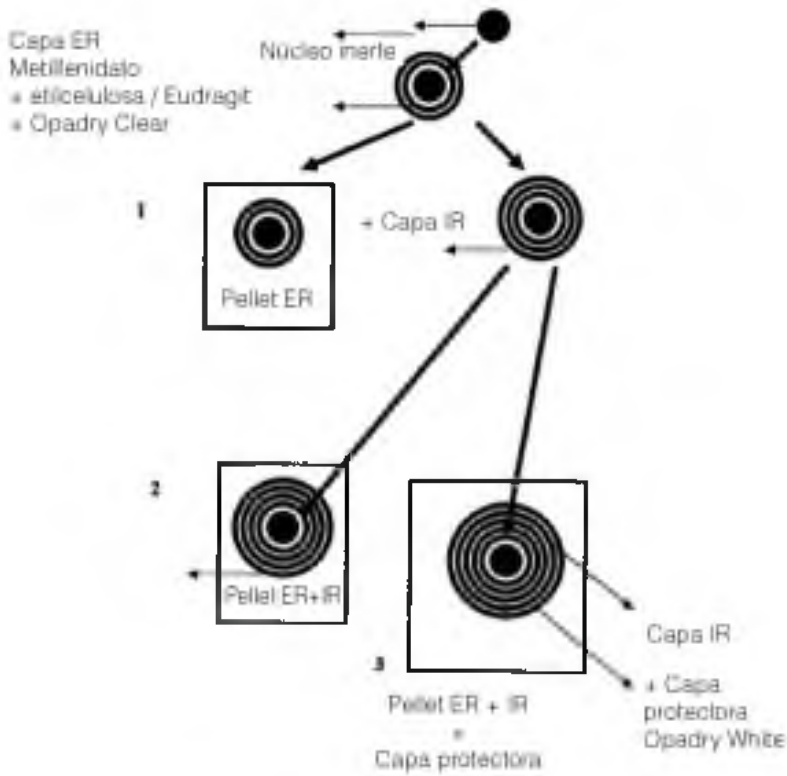


Figura 17.4.

Opadry es una marca comercial, análoga en su composición a Sepifilm e Instacoat, que se presentan en forma de suspensión preparada lista para usar y cuya composición puede ser la siguiente:

35-45% de hidroxipropilmetilcelulosa, 27-37% de celulosa microcristalina, 6-10% de estearato de PEG, 18-22% de dióxido de titanio.

La formulación puede oscilar de una marca a otra un poco, pero fundamentalmente contienen HPMC, como agente cubriente y aglutinante, un plastificante acuoso como puede ser polietilenglicol 400 o propilenglicol, agente lubrificante talco y como agente pigmentante dióxido de titanio.

3.2.- FUNDAMENTO Y FACTORES PRINCIPALES QUE HEMOS DE TENER EN CUENTA EN EL DESARROLLO Y POSTERIOR FABRICACIÓN DE ESTOS PELLETS

El pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato se caracteriza porque comprende:

- **un núcleo inerte** de etilcelulosa

- **una primera capa activa** que comprende entre el 65% y el 75% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, un plastificante y un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5
- **una capa protectora,** de Opadry White u Opadry Clear
- **una capa de etilcelulosa plastificada**
- **una segunda capa activa** que comprende entre el 25% y el 35% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena y un plastificante, y eventualmente **una cubierta externa protectora de Opadry White**

Núcleo inerte

Por núcleo inerte se entiende un núcleo química y farmacéuticamente inerte que no interaccione con el metilfenidato y no afecte a su estabilidad en la formulación.

El núcleo inerte puede estar constituido por cualquiera de los materiales que conoce el experto en la materia, como son, por ejemplo, la sacarosa, el almidón, la celulosa microcristalina o mezclas de ellos. Preferiblemente se emplea la celulosa microcristalina.

De forma preferida, los núcleos inertes que se pueden emplear para realizar la invención tienen un diámetro comprendido entre 700 y 1.000 micras.

La celulosa microcristalina se encuentra disponible en el mercado en forma de distintas fracciones según la granulometría de las partículas, por ejemplo, bajo la denominación CELLETS, comercializada por la empresa PHARMATRANS SANAQ.

Un ejemplo de la misma es el producto CELLETS 700, cuyas partículas de celulosa microcristalina tienen un diámetro entre 700 y 1.000 micras, con la particularidad de que como mínimo el 96% de las partículas cumple la especificación.

En el proceso de fabricación, antes de iniciar el proceso de sprayado o nebulización, es conveniente secar los núcleos inertes con objeto de eliminar la humedad residual y alcanzar una humedad inferior al 1%, con objeto de asegurar una humedad mínima en los pellets terminados. Por ello una vez cargados en la cesta del aparato, se calientan a 50 °C durante 15 minutos como mínimo.

Se ha de comprobar la disminución del peso a causa del calentamiento de los núcleos inertes, por erosión y por pérdida de humedad, ya que puede disminuir el rendimiento del proceso. Partiendo de un peso de 1.000 g, se pueden perder hasta 20 g, es decir que la cantidad de pellets a recubrir sería de 980 g (2%). Por ello es aconsejable poner el exceso en peso de pellets inertes que sabemos que se pierde en la operación de secado de estos pellets.

Sustancia filmógena

Es una sustancia capaz de formar una película y se emplea para adherir una nueva capa sobre un sustrato ya existente. La sustancia filmógena puede se-

leccionarse entre: polivinilpirrolidona, polioxietileno. polioxipropileno, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa o mezclas de los mismos. Tiene una función aglutinante.

Plastificante

Es una sustancia que se acostumbra a emplear para mejorar las propiedades mecánicas de la película formada por una sustancia de tipo polimérico.

El plastificante se puede seleccionar entre: polietilenglicol, polipropilenglicol, triacetina, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, aceite de ricino, ácidos grasos de cadena larga o mezclas de los mismos.

El contenido de plastificante puede estar comprendido entre el 3% y el 30% en peso, y más típicamente entre el 10% y el 25 % en peso sobre el peso de sustancia filmógena.

También se pueden emplear productos comerciales que comprenden conjuntamente sustancias filmógenas y plastificantes. Un ejemplo de dichos productos es Opadry Clear, comercializado por la compañía Colorcon, que consiste en una formulación de hidroxipropilmetilceluiosa, polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6.000. La hidroxipropiimetilceluiosa actúa como sustancia filmógena y la mezcla de polietilenglicoles como plastificantes.

Primera capa activa

Sobre el núcleo inerte se deposita una primera capa activa que comprende una parte del metilfenidato HCL, el sistema tamponante ácido, una sustancia filmógena y un plastificante.

El metilfenidato presente en la primera capa está comprendido entre el 65% y el 75% en peso del total de metilfenidato presente en el pellet, preferiblemente alrededor del 70% en peso.

El clorhidrato de metilfenidato presente en esta primera capa activa es el que se liberará de forma sostenida.

El sistema tamponante ácido que se incorpora en esta capa estabiliza el metilfenidato en medios cuyo pH no sea ácido, por ejemplo, cuando penetra el líquido alcalino intestinal al interior del pellet, evitando la hidrólisis prematura del metilfenidato a ácido ritalínico, que es un metabolito prácticamente inactivo.

El sistema tamponante ácido puede estar constituido, por ejemplo, por un ácido orgánico combinado con una base orgánica fisiológicamente aceptable. Preferiblemente, el sistema tamponante ácido se selecciona del grupo: mezcla de ácido cítrico y citrato, mezcla de ácido cítrico y glicina, mezcla del ácido glutámico y glicina. De manera especialmente preferida el sistema tamponante ácido está constituido por una mezcla de ácido cítrico y glicina.

El ácido cítrico se puede emplear tanto en su forma anhidra como en su forma monohidratada.

La proporción entre los componentes del sistema tamponante ácido se diseña mediante fórmulas y/o tablas bien conocidas por el experto en la materia, para conseguir un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4.0 e inferior a 5.0.

Por ejemplo, en el caso concreto del sistema tamponante ácido constituido por ácido cítrico y glicina, la proporción ponderal entre el ácido cítrico monohidrato y la glicina es aproximadamente 1:2.

La capa de metilfenidato y sistema tamponante ácido se adhiere sobre el núcleo inerte mediante el empleo de una sustancia filmógena y plastificante, tal como ya se han definido anteriormente.

La **cantidad de sustancia filmógena** presente en esta capa es el requerido para obtener un recubrimiento completo del núcleo inerte. Por lo general, **resulta suficiente emplear entre 5 y 7 g de sustancia filmógena por cada 100 g de núcleos inertes.**

La sustancia filmógena empleada es la hidroxipropilmetilcelulosa.

La sustancia filmógena se combina con un plastificante para mejorar la adhesividad sobre el núcleo inerte y conseguir un recubrimiento completo y homogéneo del mismo.

Como plastificante se emplea preferiblemente el polietilenglicol. Más preferiblemente, se emplea como plastificante una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6.000.

También se puede emplear una formulación comercial de una sustancia filmógena combinada con plastificantes, como OPADRY CLEAR.

Capa protectora

Esta capa protectora cumple la función de aislar el metilfenidato del medio alcalino que proporciona la capa de etilcelulosa que se aplica a continuación, ya que la etilcelulosa se comercializa habitualmente en forma de una dispersión acuosa alcalina.

La capa protectora, que no contiene metilfenidato, se deposita sobre la primera capa de metilfenidato.

La capa protectora comprende una sustancia filmógena y un plastificante.

La cantidad de sustancia filmógena y plastificante presentes en esta capa protectora es la necesaria para recubrir completamente la primera capa activa. **Por lo general, se pueden aplicar entre 2 y 3 g de capa protectora por cada 100 g de núcleos inertes.**

Preferiblemente la sustancia filmógena es hidroxipropilmetilcelulosa, y el plastificante es una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6.000.

Como fuente de sustancia filmógena y plastificantes se puede emplear también el producto comercial formulado denominado OPADRY CLEAR, ya mencionado anteriormente.

Capa de etilcelulosa plastificada

La capa de etilcelulosa plastificada cumple la función de regular la liberación del metilfenidato permitiendo que la mayor parte del mismo se libere de forma sostenida a lo largo de 12 horas.

La capa de etilcelulosa está plastificada para que pueda formar una película flexible y cubrir más homogéneamente la superficie de la capa subyacente sobre la que se aplica.

La capa de etilcelulosa plastificada se puede obtener mediante la aplicación de una dispersión de etilcelulosa a la que se añade un plastificante, o bien se puede emplear una dispersión de etilcelulosa plastificada comercial, que ya contiene el plastificante.

En el caso de emplear una dispersión de etilcelulosa ya plastificada, se puede utilizar el producto denominado SURELEASE de la compañía COLORCON, que consiste en una dispersión acuosa amoniacal, a pH alcalino, de etilcelulosa plastificada con triglicéridos de ácidos grasos de cadena media y ácido oleico. Dicho producto se puede emplear directamente o diluido con agua para la deposición de la capa de etilcelulosa sobre la capa protectora.

Segunda capa activa

Sobre la capa de etilcelulosa responsable de la liberación sostenida del metilfenidato, se aplica una segunda capa de metilfenidato que contiene una proporción menor de principio activo para ser liberado de forma inmediata, es decir, antes de la primera hora después de la administración.

En este caso, no es necesario interponer una capa protectora entre la capa de etilcelulosa y la segunda capa de metilfenidato, ya que mediante el secado al que se someten los pellets después de la incorporación de una nueva capa, se ha eliminado el amoníaco presente en la dispersión acuosa de etilcelulosa. Por ello, una vez seca, la capa de etilcelulosa no presenta reacción alcalina.

La segunda capa de metilfenidato que se aplica sobre la capa de etilcelulosa comprende el metilfenidato, una sustancia filmógena y un plastificante.

Como ya se ha indicado, el contenido de metilfenidato presente en esta segunda capa activa está comprendido entre el 25 y el 35% en peso respecto del peso total de metilfenidato presente en el pellet, preferiblemente alrededor del 30% en peso.

Para adherir el metilfenidato sobre la capa inferior de etilcelulosa se emplea una sustancia filmógena, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, que se modifica con plastificantes para mejorar las propiedades de la película que forma.

Como plastificante resulta preferido el polietilenglicol. De manera más preferible, el plastificante es una mezcla de polletilenglicol 400 y polletilenglicol 6.000.

También se puede emplear el producto comercial formulado OPADRY CLEAR, ya mencionado anteriormente.

Por lo general, el contenido de OPADRY CLEAR en esta capa puede estar comprendido entre 2,5 y 3,5 g por cada 100 g de núcleos inertes.

Cubierta externa

El pellet multicapa es aconsejable que esté provisto de una cubierta externa que lo proteja de las erosiones durante los procesos de producción y dosificación. Dicha cubierta externa comprende una sustancia filmógena, pigmentos y un plastificante.

El dióxido de titanio es el pigmento preferido y se adhiere sobre la segunda capa de metilfenidato mediante el empleo de una sustancia filmógena combinada con plastificantes, resultando preferido el empleo del producto OPADRY WHITE, comercializado por la empresa COLORCON, que consiste en una formulación de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6.000 y dióxido de titanio.

Estabilización de la membrana ("*Curing*")

Una vez finalizada la aplicación de todas las capas, los pellets se mantienen al menos 2 horas a una temperatura entre 50 °C y 60 °C, con el fin de favorecer la coalescencia de la capa de etilcelulosa y la consolidación de las distintas capas del pellet. De este modo se evitan eventuales porosidades en las capas del pellet que pudieran dificultar el perfil de liberación requerido para el mantenimiento de niveles terapéuticos en plasma de metilfenidato. Se ha de comprobar que este tratamiento no degrade a la sustancia activa. También se ha de comprobar que no se rompa la membrana en la fase de validación del curado.

Forma de dosificación

El pellet multicapa de liberación controlada de metilfenidato puede formar parte de formas de administración farmacéutica que permitan el uso de pellets, como son por ejemplo las cápsulas de gelatina dura o sobres de complejo aluminio-aluminio, conteniendo en nuestro estudio 20 mg de clorhidrato de metilfenidato por unidad de dosificación.

Particularmente se prefiere la utilización de envases de acondicionamiento primario que no sean potencialmente productos capaces de liberar humedad, como puede suceder en las cápsulas de gelatina dura (recordemos que contienen aproximadamente un 13% de agua).

Fase 4. Estudios de la formulación elegida: formulación definitiva

Una vez realizadas las formulaciones previas y obtenida la mejor formulación, en relación a la facilidad y rendimiento de la fabricación de los pellets y a

la constancia de las especificaciones en los ensayos realizados (siguiendo normas ICH): contenido de principio activo, productos de degradación, humedad, pH, perfil de disolución y características físicas y organolépticas, abordamos los estudios de formulación definitiva. En primer lugar se llevan a cabo a escala de laboratorio (1-5 kg) y posteriormente escala piloto e industrial.

Se ha de tener en cuenta que estos estudios son fundamentales y que "no hay margen para el error" ya que han de confirmar la bondad de la formulación, pues a partir de aquí se pueden empezar los ensayos clínicos necesarios para el registro en Sanidad de la especialidad en estudio y preparar los lotes de registro.

4.1- MÉTODO DE FABRICACIÓN Y CONTROL DE PELLETS DE METILFENIDATO MULTICAPA

El pellet multicapa que estudiamos comprende una capa activa de liberación inmediata y una capa activa de liberación sostenida. Esta formulación es adecuada para una liberación controlada de metilfenidato, ya que mantiene los niveles terapéuticos de metilfenidato en plasma con una sola toma al día, sin necesidad de estar combinado con otro tipo diferente de pellet. Asimismo se asegura la estabilidad del principio activo frente a medios de pH no ácido mediante un sistema tamponante ácido incorporado a la capa de principio activo responsable de prolongar la liberación de metilfenidato hasta las 12 horas después de la administración.

4.2.- DESCRIPCIÓN Y ESTUDIO

En síntesis, el método de fabricación es el siguiente:

0.- Cargar automáticamente los núcleos inertes en el secador Huttlin.

1.- Calentar los núcleos inertes a 50 °C y secar durante 15 minutos, con objeto de alcanzar una humedad mínima inferior al 1%.Tomar muestras y comprobar la humedad con balanza IR o halógena.

2.- Recubrir los núcleos inertes con una primera capa activa mediante la aplicación y posterior secado de una disolución acuosa que comprende entre el 65% y el 75% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena, un plastificante y un sistema tamponante ácido ajustado a un valor de pH comprendido entre 4 y 5. Secar a 40 °C durante 30 minutos.
Tomar muestras para realizar el control de proceso (ver control de proceso).

2.1.- Tamizar los pellets para eliminar el polvo y los pellets irregulares.
Descargar automáticamente los pellets. Tamizar los pellets para eliminar el polvo y los pellets irregulares por tamiz de 1 mm y 0,6 mm de luz quedando retenidos los pellets correctos entre estos dos tamices.

2.2.- Limpiar boquillas y circuito de pulverización.
Es conveniente limpiar las boquillas al terminar cada paso para evitar que se obturen en el paso posterior.

3.- **Aplicar una capa protectora** de una suspensión de opadry, con objeto de evitar el contacto entre la capa de metilfenidato clorhidrato y la capa posterior de etilcelulosa, ya que son incompatibles. Secar a 40 ºC durante 30 minutos.
4.- **Depositar una capa de etilcelulosa plastificada,** de manera que el aumento de peso entre la capa anterior protectora y la cantidad de etilcelulosa depositada (peso seco) sea del orden aproximado entre el 12-14% de aumento. Este proceso es delicado, ya que se ha de mantener la dispersión que se nebuliza a una temperatura por debajo de 20 ºC durante el proceso y que la temperatura de los núcleos sea inferior a 30 ºC. **Secar a 60 ºC durante 2 horas con objeto de realizar un primer envejecimiento de la membrana.**
5.- **Aplicar una segunda capa activa** que comprende entre el 25% y el 35% en peso del metilfenidato total, una sustancia filmógena y un plastificante. Secar a 40 ºC durante 30 minutos.
6.- **Recubrir los pellets con una cubierta externa.** Se recubre el pellet formado en las etapas anteriores con una cubierta externa de *Opadry White*. Normalmente representa un aumento del 2-3% respecto al peso de capa anterior. Secar durante 30 minutos a 30 ºC.

A continuación, se realiza un segundo envejecimiento de la membrana 2 horas a 60 ºC, para asegurar el envejecimiento de la mebrana.

Se ha de resaltar que **el proceso de "*curing*" (estabilización o envejecimiento de la membrana) es un proceso básico en la validación del proceso de fabricación de pellets de liberación controlada o modificada** y se ha de considerar como un punto o fase crítica del proceso.

4.3.- EJEMPLO PRÁCTICO. MÉTODO DE FABRICACIÓN A NIVEL ESCALA DE LABORATORIO

Se ha de advertir al lector que para detalles generales de funcionamiento de los equipos de pelletización, lea los capítulos 8 y 9 de este mismo libro.

Consideraciones generales

- En el desarrollo farmacéutico, una vez estudiado el dominio de la técnica, se han de elaborar los lotes de formulaciones previas con objeto de conseguir la mejor formulación que cumpla los objetivos del proyecto.
- **En la elaboración de los lotes, tanto de formulaciones previas como de formulación final, se ha de tener en cuenta sobre todo en un método de obtención de pellets multicapa, elaborar fase por fase con el objetivo de conocer los parámetros de control de cada una de ellas. Es decir, en realidad, se han de llevar a cabo unos ensayos de prevalidación de cada fase.**
- Al terminar cada fase, se hará el control de proceso pertinente. Si el rendimiento de cada fase es inferior al 98% del teórico, se calculará el peso que

falta para alcanzar el 100%. Se volverá a cargar la cesta del aparato y se continuará nebulizando. Por ello se ha de preparar la solución o suspensión a nebulizar en cada una de las fases con un exceso del 10% para cubrir las pérdidas de producto durante la nebulización

- Se ha de advertir que esta metódica también la haremos en los lotes de *scale-up* de industrialización, hasta conocer perfectamente las pérdidas del proceso, en cuyo caso, en la guía de fabricación industria pondremos el exceso previsto por pérdidas en cada una de las fases.
- Antes de empezar se hará un control del clima exterior, de la sala de elaboración y del aire que entra y sale en el equipo, por lo que se anotará en el protocolo de elaboración.
- El aire que entra en el equipo ha de contener un nivel de humedad absoluta entre 4-6 g de agua / kilogramo de aire, siendo el valor máximo aconsejable de 6 g de agua / kilogramo de aire, ya que en la elaboración de estos pellets se ha de conseguir una humedad muy baja del orden < 1%.

Procedimiento

1. **Calentar los núcleos.** En un secador de lecho fluido de 5 kg de capacidad, del tipo Würster se introducen 1.800 g de pellets de celulosa microcristalina (CELLETS 700) y se calientan a 50 °C durante 30 minutos. Finalizado este periodo de tiempo se enfrían hasta los 45 °C.
   Sacar los pellets de la cesta. Comprobar el rendimiento y tomar muestras para control de proceso. Si el rendimiento es inferior al 98 %, volver a cargar los pellets y continuar nebullzando hasta el peso real del 100%
2. **Primera capa activa.** Sobre los pellets secos se aplica **una primera capa de metilfenidato** mediante la dosificación de una solución tamponada del clorhidrato de metilfenidato que se ha preparado disolviendo en 2.125 g de agua desionizada los siguientes componentes: 344 g de clorhidrato de metilfenidato, 131,3 g de OPADRY CLEAR, y se ajusta a un pH comprendido entre 4 y 5 mediante la adición de 8,3 g de ácido cítrico monohidrato y 16,9 g de glicina.
   La solución tamponada del clorhidrato de metilfenidato se dosifica-nebuliza a razón de 9 g/min. La temperatura de entrada del aire es de 65 ºC y el producto se mantiene a la temperatura de 45 ºC. La presión de pulverización es de 1,0-1,5 Pa. Estas condiciones se mantienen en cada una de las aplicaciones posteriores.
   Secar a 50 °C durante 15 minutos enfriar y sacar los pellets de la cesta del secador de lecho fluido. Comprobar el rendimiento y tomar muestras para control de proceso. Si el rendimiento es inferior al 98%, volver a cargar los pellets y continuar nebulizando hasta el peso real del 100%.
   La solución tamponada del clorhidrato de metilfenidato se dosifica a razón de 9 g/min. La temperatura de entrada del aire es de 65 °C y el producto se mantiene a la temperatura de 45 °C. La presión de pulverización es de 1,0-

1,5 Pa. Estas condiciones se mantienen en cada una de las aplicaciones posteriores.

3. **Capa protectora.** Una vez se ha secado la primera capa de metilfenidato, se procede a la aplicación de una capa protectora de OPADRY CLEAR mediante la dosificación de una disolución de 46 g de OPADRY CLEAR en 925 g de agua desionizada.
   Secar a 50 °C durante 15 minutos y repetir la operación para conocer el rendimiento de la fase igual que en las fases anteriores.
4. **Capa de etilcelulosa plastificada.** Después de secar la capa protectora de OPADRY CLEAR, se aplica una capa de etilcelulosa plastificada mediante la dosificación de 1.126,4 g de una dispersión acuosa de SURELEASE, que corresponde a una proporción ponderal entre el metilfenidato presente en la primera capa activa y la etilcelulosa de 1,63:1.Calentar el producto hasta 50 °C y secar durante 15 minutos a esta temperatura.
   Sacar los pellets de la cesta del secador de lecho fluido. Comprobar el rendimiento y tomar muestras para control de proceso. Si el rendimiento es superior al 98% continuar a la siguiente capa análogamente a las fases anteriores.
5. **Segunda capa activa.** Enfriar el producto a 40 °C y aplicar una segunda capa de metilfenidato mediante la dosificación de una solución preparada disolviendo 147,4 g de clorhidrato de metilfenidato y 56,3 g de OPADRY CLEAR en 1.105,8 g de agua desionizada.
6. **Recubrir los pellets con una capa externa protectora** de suspensión acuosa al 10% de *Opadry White*. Representa un aumento en 3% respeto al peso de la capa anterior.
   Secar durante 15 minutos a 50 °C.

   6.1. Curado. Después de aplicar todas las capas, los pellets se someten a un nuevo proceso de envejecimiento, secando a una temperatura de 60 ºC durante 2 horas más con objeto de asegurar el envejecimiento del polímero.
   Durante el desarrollo se ha de controlar que esta temperatura no afecte a la degradación del principio activo. Comprobar que la membrana no presente poros. Para ello en el control de proceso de esta fase se ha de comprobar el perfil de disolución al menos durante la validación.

7. **Envasado y almacenamiento**
   Los pellets, una vez terminados, se almacenan en contenedores de polietileno de alta densidad, poniendo en su interior bolsitas de 100 g de silicagel recién regenerado. Normalmente se colocan 2 bolsas por cada 5 kg de peso aproximadamente.
   Se pueden almacenar en una sala a la temperatura inferior o igual a 25 °C. Si son pellets de fases intermedias, es mejor almacenarlos en cámara climática a 4 °C. Se ha de tener la precaución, antes de abrir el contenedor fuera de la nevera, de que adquiera la temperatura ambiente de la sala, ya que puede existir el peligro de que cojan humedad.

Los pellets obtenidos se dosifican a razón de 115 mg por cada cápsula de gelatina dura, para obtener la dosis de 20 mg de clorhidrato de metilfenidato. En el caso de desear otras dosis de clorhidrato de metilfenidato, se dosifican las cantidades correspondientes de pellets por cápsula.

El perfil de liberación controlada de metilfenidato de los pellets multicapa se determina según las directrices del ensayo de disolución descrito en la USP para tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato, en donde utiliza el aparato 2 (*paddle*).

Asimismo, el clorhidrato de metilfenidato se determina mediante la técnica analítica descrita en la USP para tabletas de liberación prolongada (ver apartado análisis).

4.2. CONTROLES DEL PROCESO

En cada uno de los pasos / ***steps*** en que se divide el proceso, se hará el control de proceso, el cual ha de ser suficiente para asegurar la calidad del proceso del producto final. Por ello durante el desarrollo hemos de conocer muy bien la calidad de cada uno de los pasos / ***steps*** en que se divide el proceso, comprobando los parámetros característicos de cada uno de ellos, así como el rendimiento. Además a nivel de desarrollo, es de gran interés conocer el rendimiento de cada paso / ***step***. Sin embargo una vez validado el proceso de elaboración, no es necesario analizar cuantitativamente estos ***steps*** y sólo realizaremos el control de humedad in situ de cada paso.

Las pesadas se realizan en la zona de pesadas y son acondicionadas en bolsas de plástico las pesadas minoritarias y en contenedores de acero inoxidable las sustancias mayoritarias y los núcleos inertes. Todas ellas son etiquetadas con código de barras, y en donde se indica como mínimo la sustancia, el nº de lote, el nombre y lote de la especialidad a fábrica. Al llegar a la zona de fabricación se realiza un control del contenido de cada paquete y contenedor, mediante un lápiz lector. Se acompaña con el palé o palés de aluminio que llegan a la zona de fabricación el albarán de entrega, en donde consta la lista de sustancias a entregar pesos y lotes correspondientes, etc.

Se ha de hacer constar que en la zona de fabricación no pueden entrar palés de madera, ni materiales de embalaje de cartón.

Por otra parte, es esencial considerar el clima como factor esencial de control del proceso.

Las operaciones de control del proceso a realizar son secuenciales y con el siguiente orden:

4.2.1.- Controles previos al proceso. Análisis del principio activo y excipientes

En los primeros lotes y en la validación del proceso se han de realizar los siguientes ensayos y comprobarlos con el boletín de análisis de los proveedores.

Principio activo:
Volumen aparente y apelmazado
Humedad
Granulometría
Riqueza y productos de degradación

Excipientes sólidos:
Volumen aparente y apelmazado
Humedad (IR, balanza termogravimétrica)
Contenido en agua
Granulometría

Excipientes líquidos:
Densidad
pH
Viscosidad

Cada uno de los ensayos ha de venir descritos en el PNT correspondiente, con los criterios de aceptación.

4.2.2.- Controles durante el proceso

Es básico considerar el clima como factor esencial de control del proceso, de tal manera que se han de controlar todos los parámetros del clima antes de empezar y durante el proceso. Para ello, controlaremos los valores de temperatura y humedad absoluta exterior y de las salas de elaboración y de acondicionamiento.

En el equipo de proceso, se han de controlar temperaturas del aire de entrada, temperatura del producto y temperaturas del aire de salida. Asimismo, humedad absoluta del aire de entrada, de salida y las humedades relativas respectivas.

Por lo tanto, el equipo ha de llevar sondas respectivas que controlen los parámetros citados por lo que están equipados por un PLC (*Program Logic Control*), que lleva un software que funciona automáticamente (puede ir también manual).

Se ha de advertir que en la fase de desarrollo es conveniente conocer el rendimiento de cada paso / *step*, con objeto de ajustar los parámetros del proceso y poder conseguir un máximo rendimiento del producto y al mismo tiempo conocer el porcentaje de exceso que hemos de añadir, en especial del principio activo.

1.- Calentar los núcleos inertes:

Al final del *step*, y en la fase de desarrollo, comprobaremos los kilogramos que hemos añadido y los que tenemos con objeto de saber lo que hemos perdido por erosión y por evaporación de la humedad.

Validación: se ha de controlar la humedad antes de empezar el secado y después del secado
Rutinario: a elección

2.- Recubrir los núcleos inertes con una primera capa activa

2a.- Controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar
Validación: pH, densidad, viscosidad, flujo, tamaño partículas
Rutinario: pH

2b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa
Validación: humedad, pH, contenido API, aspecto, granulometría, productos de degradación
Rutinario: humedad

3.- Aplicar una capa protectora

3a.- Controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar
Validación: pH, densidad y viscosidad, flujo, tamaño partículas
Rutinario: pH

3b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa
Validación: pH, humedad, contenido API, aspecto, granulometría, productos de degradación
Rutinario: humedad, aspecto

4.- Depositar una capa de etilcelulosa plastificada

4a.- controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar
Validación: pH, densidad y viscosidad, flujo, tamaño partículas
Rutinario: pH

4b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa
Validación: perfil de disolución, pH, humedad, contenido API, granulometría, aspecto, productos de degradación
Rutinario: humedad, aspecto

5.- Aplicar una segunda capa activa

5a.- Controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar
Validación: pH, densidad, viscosidad, flujo, tamaño partículas
Rutinario: pH
5b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa

Validación: perfil de disolución, pH, humedad, contenido API, granulometría, aspecto, productos de degradación
Rutinario: humedad, aspecto

6.- Recubrir los pellets con una cubierta externa

6a.- Controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar
Validación: pH, densidad y viscosidad, flujo, tamaño de partículas
Rutinario: pH

6b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa
Validación: perfil de disolución, pH, humedad, contenido API, granulometría, aspecto, productos de degradación
Rutinario: humedad, aspecto

5.- ANÁLISIS DEL PRODUCTO ACABADO (USP)

5.1.- MUESTREO DEL PRODUCTO ACABADO

Se realiza a nivel del llenado de las cápsulas o de los pellets en sobres monodosis aluminio - aluminio que aseguran la estanqueidad frente a humedad, aire, y vapores, por ser el acondicionado primario de elección para productos higroscópicos y sensibles al oxígeno.

Durante el llenado de los sobres se van tomando muestras del principio, medio y final, siguiendo un muestreo sistemático o periódico: durante la fase de fabricación:

Muestras a tomar:
Por atributos: Mil. Std. 105

Las muestras enviadas desde la línea de envase y acondicionamiento a Control de Calidad se reparten de la siguiente manera:

5.1.1.- Muestras para análisis final / Químico y microbiológico.
5.1.2.- Método de identificación y análisis del producto acabado. Certificado/ boletín de análisis.
5.1.3.- Muestras para muestroteca para el programa de estabilidad del producto acabado.
5.1.4.- Muestras para muestroteca Sanidad (inspecciones).

Hacer de las tres agrupaciones de muestras recibidas del inicio del proceso, durante y al final, un análisis completo de una muestra escogida al azar de cada agrupación. SI son correctos los resultados, el boletín de análisis será el promedio de ellos.

Por variables: Mil. Std. 414 ó 9 cv2 (ver libro "Análisis y control de medicamentos", editado por Ramon Salazar, tema "Muestreo en la industria farmacéutica". Página 289, autor LL. Vicente).

5.2.- MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DEL PRODUCTO ACABADO (RIQUEZA E IMPUREZAS)

La USP 32 (NF 2009) no describe las cápsulas de pellets de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato pero describe "las tabletas", es decir comprimidos de liberación prolongada de esta sustancia activa. Creemos que podemos asimilar las cápsulas a los comprimidos, y por ello aconsejamos en líneas generales seguir el método de identificación y análisis que describe la USP.

Por tanto, según farmacopea, la forma de dosificación, en comprimidos, en cápsulas o sobres ha de contener un mínimo del 90,0% y no más del 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de metilfenidato.

Sin embargo, las autoridades sanitarias y las ICH exigen no menos del 95% y no más del 105% y éstos son los valores que hemos de conseguir en nuestras fabricaciones.

Identificación

Pulverizar una porción de pellets. Pesar aproximadamente 100 mg de clorhidrato de metilfenidato. Colocarlos en un vaso de precipitados de 100 ml. Añadir 20 ml de cloroformo, y con una varilla de vidrio agitar durante 5 minutos, filtrar y recoger el filtrado en un tubo de ensayo. Evaporar al baño maría hasta aproximadamente 5 ml. Agregar lentamente éter etílico hasta que se formen cristales. Filtrar los cristales, lavar con éter etílico y secar a 80 °C durante 30 minutos: el espectro de absorción IR de una dispersión en aceite mineral de los cristales así obtenidos presenta un máximo sólo a las mismas longitudes de onda que el espectro de una preparación similar de ER clorhidrato de metilfenidato USP.

Disolución ensayo

Para demostrar la liberación del API, será necesario llevar a cabo el ensayo con medio ácido y comprobar que no se disuelve o muy poco y a continuación en medio básico y comprobar que se disuelve en el porcentaje esperado.

En USP para este ensayo se citan dos pruebas. La prueba 1 utiliza el aparato 2 con paletas **y la prueba 2** utiliza el aparato 1 con cestillos. Los aparatos del comercio están equipados con 6 vasos para realizar el ensayo al mismo tiempo y cumplir la normativa de las farmacopeas. Permiten realizar la prueba

1 o la 2 indistintamente cambiando el tipo de agitación, sea con paletas o cestillos.

Especificaciones: tabla de aceptación

Existen 3 niveles de decisión, para aceptar el lote de pellets recubiertos:

➢ Medio ácido

Nivel	Unidades ensayadas	Criterio de aceptación
A 1	6	Ninguna unidad disuelta en ≥ 10 %
A 2	6	Valor medio de 12 unidades (A 1 + A 2) ≥ 10%. Ninguna unidad > 25%
A 3	12	Valor medio de 24 unidades (A1 +A2 + A3) ≥ 10% Ninguna unidad > 25%

Considero que la cubierta gastrorresistente ha de ser más impermeable y a pesar de que farmacopea da los límites de la tabla, es conveniente poner unos límites internos que sean del orden ≤ 5%, ya que si se aceptan estos límites estamos perdiendo hasta un 10% de actividad terapéutica.

➢ Medio básico

Nivel	Unidades ensayadas	Criterio de aceptación
B 1	6	Cada unidad ≥ Q ± 5%
B 2	6	Valor medio de 12 unidades (B 1 + B 2) ≥ Q. Ninguna unidad < Q –15%
B 3	12	Valor medio de 24 unidades (B1 +B2 + B3) ≥ Q No más de 2 unidades < Q – 15% y ninguna < Q-25%

Uniformidad de unidades de dosificación: ha de cumplir con los requisitos de farmacopea.

Procedimiento:

1. Coger 30 unidades de la muestra. Separar 10 unidades y valorar el contenido en principio activo individualmente.
2. Calcular el contenido medio de las 10 unidades.

Resultados:

FORMA FARMACÉUTICA	DICTAMEN	PORCENTAJE DE DESVIACIÓN PERMITIDO
Cápsulas, sobres monodosis, granulados y polvos	CORRECTO	Si cada unidad presenta entre 85-115% del contenido medio y ninguna está fuera del 75-125%.
	INCORRECTO	Si más de tres unidades sobrepasan el margen 85-115% o más de una unidad sobrepasa el margen 75-125%.
	CORRECTO	Si dos o tres unidades sobrepasan el margen del 85-115% pero está dentro del margen 75-125%, se ensayan 20 unidades más. De las 30, como máximo 3 superan el margen 85-115% pero están dentro del 75-125%.

Pureza cromatográfica

Se realiza por cromatografía de alta resolución HPLC, utilizando los mismos diluyentes y soluciones A y B y el mismo sistema cromatográfico que en la **valoración.**

Asimismo se prepara la solución estándar y solución problema igual que en la **valoración.**

Procedimiento.- Inyectar por separado en el cromatograma volúmenes iguales / aproximadamente 10 ul) de la solución estándar y de la solución problema. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de cápsulas tomada o en la cantidad de pellets pesada. Utilizar la fórmula que se indica en la USP.

El límite individual para cada impureza es de 0,5% y el total de impurezas no ha de sobrepasar el 2%.

Valoración

Diluyente.- Disolver 7,6 g de borato de sodio decahidratado en aproximadamente 800 ml de agua. Agregar 1,0 g de edetato disódico y ajustar con una solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de 11,0 ± 0,1. Transferir la solución a un matraz volumétrico de 2.000 ml, agregar 400 ml de alcohol deshidratado y diluir a volumen con agua.

Solución A.- Preparar una solución filtrada y desgasificada de 6,0 g de glicina en 1.500 ml de agua. Ajustar con solución de hidróxldo de sodio al 50% a un pH de 9,0 y diluir con agua a 2.000 mL.

Solución B.- Usar una mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo y metanol (85:15).

Fase móvil.- Usar mezclas variables de la solución A y la solución B, según se indica en el sistema cromatográfico (USP). Hacer ajustes si fuera necesario.

Solución estándar (preparación).- Disolver, sometiendo a ultrasonido, una cantidad pesada con exactitud de omeprazol R USP, en el diluyente.

Diluir cuantitativamente, si es necesario en diluciones sucesivas hasta obtener una solución con una concentración aproximada de 0,2 mg por ml.

Solución problema (a valorar).- Pesar y mezclar el contenido de no menos de 20 cápsulas conteniendo teóricamente 20 mg de omeprazol cada una.

Transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, una porción pesada con exactitud de una mezcla de pellets que equivalga aproximadamente a 20 mg de omeprazol.

Agregar aproximadamente 50 mL de dlluyente y someter a ultrasonidos durante 15 minutos. Enfriar y diluir a volumen con diluyente, mezclar y pasar a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 um o menor.

Es posible que se formen burbujas justo antes de llevar la solución a volumen. En este caso, añadir unas gotas de alcohol deshidratado para disipar las burbujas si éstas persisten durante más de algunos minutos.

Sistema cromatográfico.- Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 305 nm y una columna de 4,6 mm x 15 cm rellena con material L 7 de 5 um desactivado para bases. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1,2 mL por minuto. El cromatógrafo se programa para un gradiente según la secuencia que se señala en la USP.

Inyectar en el cromatógrafo la solución estándar y registrar el cromatograma según se Indica en el procedimiento: la eficiencia de la columna no es menor de 20.000 platos teóricos; el factor de asimetría no es menor de 0,8 y no es más de 2 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más del 2%.

Procedimiento.- inyectar por separado en el cromatograma volúmenes iguales (aproximadamente 10 uL) de la solución estándar y de la solución problema a valorar. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos. Calcular la cantidad en mg de omeprazol en la porción de cápsulas o pellets tomada para el ensayo mediante la fórmula:

$$DC\ (rp\text{-}rs)$$

Donde D es el factor de dilución de la solución problema a valorar; C es la concentración, en mg por mL, de omeprazol R USP, en la solución estándar y rp y rs son las respuestas correspondientes a los picos de la solución problema y de la solución estándar, respectivamente.

5.3.- PROGRAMA DE ESTABILIDAD DEL PRODUCTO ACABADO

Es preceptivo tomar muestra de los productos acabados durante los tres primeros lotes industriales para confirmar los estudios de estabilidad previos y

también deberán tomarse muestras de aquellos lotes programados para los estudios de control de conservación (monitorización de la estabilidad a tiempo real) en cantidad suficiente para efectuar los análisis correspondientes.

Se ha de tener confeccionado un programa de estabilidad de los productos que están en el mercado. Una vez ha transcurrido el primer año, se acostumbra a tomar muestras del primer lote del año y analizar las muestras un mínimo de una vez al año hasta la fecha de caducidad.

Generalmente las muestras para analizar, a cada tiempo establecido en el estudio de estabilidad, se toman de envases cerrados, por tanto el número de envases y unidades de dosificación debe ser por lo menos suficiente para poder efectuar todos los ensayos a los tiempos requeridos en el estudio de estabilidad y por duplicado cuando así se requiera, en particular se recomienda al final del periodo de estabilidad propuesto.

En el protocolo de estabilidad se han de definir las condiciones de conservación según ICH.

6.- ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Dada la conformidad por Control de Calidad, se libera el lote pasando de la zona de cuarentena a libre. El Director Técnico Farmacéutico verificará los resultados y firmará la salida al mercado del lote.

Almacenamiento: condiciones normales de almacenamiento. Controlar temperatura de almacén que no sea superior a 30 °C.

Distribución: entregar al transportista las instrucciones de transporte del producto según el PNT correspondiente.

7.- ANEXO 1.- GUÍA DE FABRICACIÓN. PROTOCOLO DE ACONDICIONAMIENTO

Nota: si el proceso de elaboración está validado, se puede ahorrar la espera de los certificados de análisis finales del producto intermedio y serán válidos los controles de proceso, para continuar con el acondicionado primario (envasado).

Este ejemplo orienta al lector al tema 15 de este libro, en donde se detalla el proceso de acondicionamiento de omeprazol cápsulas/sobres que puede servir también para la descripción del proceso de acondicionamiento de metilfenidato.

La secuencia resumida es la siguiente:

1. Fórmula de envasado y acondicionado.
2. Documentación adjunta de OF (oficina de producción).
3. Envasado: verificaciones previas y maquinarla utilizada envasado (acondicionamiento primarlo).
4. Precauciones generales.
5. Comprobaciones de puesta a punto del equipo de envasado.
6. Operaciones de envasado:
   Toma de muestras.
   Tabla de controles de proceso.
   Balance de materiales.
   Operaciones finales y resumen.

7. Estuchado - acondicionamiento secundario
   Verificaciones previas y maquinaria utilizada.

8. Operaciones de estuchado
   Trazabilidad.
   Tabla de controles de proceso.
   Balance de materiales.
   Operaciones finales y resumen.

8.- ANEXO 2.- EJEMPLO: ESTABILIDAD DEL HCL METILFENIDATO EN SOLUCIÓN ACUOSA A DISTINTOS PH

Objetivo:

Conocer la estabilidad en solución a diferentes pH del principio activo metilfenidato clorhidrato.

Preparación soluciones tampón:

- *Solución pH 1,2.* Se emplea ácido clorhídrico 0,1N.
- *Solución pH 4,5.* Se emplea tampón fosfato pH 4,5 descrito en FE. 2,77 g de fosfato monopotásico (KH_2PO_4) se disuelven en 150 mL de agua. Se ajusta el pH a 4,5 con hidróxido sódico o ácido clorhídrico 0,1 N. Se diluye a 200,0 mL con agua.
- *Solución pH 6,8.* Se emplea tampón fosfato pH 6,8 descrito en USP 25. En un matraz aforado de 200,0 mL se introducen 1,36 g de fosfato monopotásico (KH_2PO_4). Se disuelven en 50 mL de agua. Se adicionan 22,4 mL de hidróxido sódico 0,2M y se diluyen a 200,0 mL con agua. Se comprueba el pH de la solución.
- *Solución pH 10,0.* Se emplea tampón borato alcalino descrito en USP 25. En un matraz aforado de 200,0 mL se introducen 0,62 g de ácido bórico (H_3BO_3) y 0,75 g de cloruro potásico (KCl). Disolver en 50 mL de agua. Se adicionan 43,7 mL de hidróxido sódico 0,2M y se diluyen a 200,0 mL con agua. Se comprueba el pH de la solución.

Procedimiento

1. Tomar 4 matraces aforados de 100,0 mL.
2. identificarlos con las siguientes leyendas: Sol 1 pH 1,2, Sol 1 pH 4,5, Sol 1 pH 6,8 y Sol 1 pH 10,0.
3. En cada uno de ellos introducir exactamente pesados alrededor de 1g de metilfenidato clorhidrato:
   Lote MP:
   Pesos: para cada uno de ellos disolver y diluir a volumen con la solución tampón correspondiente. Anotar la hora de inicio:

   Hora: .....
4. De cada uno de ellos tomar una alicuota de 2,0 ml (equivalente a 20,0 mg) y diluir a volumen con Fase móvil. Realizar el análisis empleando las condiciones cromatográficas descritas en la USP.
5. Dividir cada una de las soluciones 1 en 2 partes. Mantener una parte a 25 + 2 °C (ambiente laboratorio) y la otra a 40 + 2 °C (cámara climática).

A los tiempos de 2,4,8,12, y 24 horas tomar alicuotas de 2,0 mL de cada una de las 8 soluciones 1, diluir a 100,0 mL con fase móvil y analizarlas empleando el método cromatográfico descrito en USP.

Resultados

Diversos trabajos demuestran la diferente estabilidad del hidrocloruro de metilfenidato en solución a diferentes pH y temperaturas.

1. La estabilidad del hidrocloruro de metilfenidato en solución es dependiente del pH de la misma.
2. La estabilidad máxima se alcanza en un tampón fosfato a pH 4,5.
3. A mayor temperatura, mayor es la degradación del principio activo.

9.- ANEXO 3.- PRESENTACIONES MÁS USUALES EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

Fórmulas de liberación controlada	Concerta: comp. 18, 27, 36, 54 y 72 mg. Ritalina LA: cáps. 20, 30 y 40 mg; Ritalina SR. comp. 20 mg; Methylin ER: comp. 10 y 20 mg. Aradix Retard. comp. 10 y 20 mg. Metadate ER. comp. 10 y 20 mg. Metadate CD: cáps. 10, 20 y 30 mg

Presentaciones	
Fórmulas de liberación inmediata	Ritalina: comp 5, 10 y 20 mg· Rubifen· comp 5, 10 y 20 mg; Methylin: comp. 5 10 y 20 mg; Aradix· comp. 5 10 y 20 mg; Ritrocel· comp. 5 10 y 20 mg

Parche transdérmico	Daytrana· parches 10, 15 20 y 30 mg

10.- BIBLIOGRAFÍA

- US 6.344.215 B1. para el producto de referencia

- Ph Eur.

- USP 32.

- "Analytical Profiles of Drugs Substances". 10. 433-497 (1981).

TEMA 18.- FABRICACIÓN Y CONTROL DE COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE NIFEDIPINO TIPO OROS

Tico Grau, Josep Ramón

1.- Introducción **645**
2.- Estudios de preformulación **646**
2.1.- Características fisicoquímicas del principio activo **650**
3.- Formulación **651**
3.1.- Compartimento activo **651**
3.2.- Compartimento de empuje **651**
3.3.- Recubrimiento **651**
4.- Tecnología de fabricación **652**
4.1.- Recubrimiento con acetato de celulosa **653**
4.2.- Perforación de la capa de acetato de celulosa **653**
4.3.- Recubrimiento de protección a la luz **653**
5.- Control de calidad **654**
6.- Bibliografía **655**

1.- INTRODUCCIÓN

El primer dispositivo osmótico moderno fue ideado por Rose-Nelson y dos fisiólogos australianos en 1955, interesados en la liberación de medicamentos a nivel intestinal del ganado bovino. Era una cápsula de gelatina dura con un volumen de unos 80 centímetros cúbicos aproximadamente, constituida por tres compartimentos, el del principio activo, el de la sal en exceso y el del agua.

El primer comprimido osmótico bicompartimental fue descrito por primera vez por F.Theeuwes en 1978 (US Pat.4,111,202) y se le dio el nombre de sistema OROS "***push-pull***". Dicho sistema en su forma original posee un compartimento superior comunicado con el exterior con un microorificio, el cual contiene el fármaco y opcionalmente agentes osmóticos (cloruro de sodio, manitol, etc.) y un compartimento inferior o "compartimento de empuje", el cual no contiene principio activo sino sólo uno o varios agentes osmóticos. Ambos compartimentos estaban separados por una membrana flexible y el dispositivo se encontraba rodeado en su totalidad por una membrana semipermeable. Al penetrar agua hacia el interior de ambos compartimentos, la presión osmótica generada en el interior del compartimento inferior será más elevada que la existente en el superior, produciendo la expansión de la membrana flexible que separa ambas cámaras, de modo que el contenido del compartimento superior era expulsado en forma de disolución o suspensión a través el orificio de salida.

Este tipo de comprimido osmótico está ideado para liberar a velocidad constante aquellos fármacos que por ser extremadamente solubles no pueden ser formulados en comprimidos osmóticos elementales o monocompartimentales.

Sin embargo, la fabricación industrial de tal dispositivo sería extremadamente compleja, pues requeriría de la compresión y recubrimiento por separado de las formulaciones de ambos compartimentos, la unión y consolidación de ambas mitades del sistema para establecer la pared flexible entre los compartimentos, el recubrimiento del sistema con una membrana semipermeable y, finalmente, la perforación del compartimento superior que contiene el fármaco.

En 1982, Cortese *et al.* (US Pat. 4,327,725) y más tarde Wong *et al.* (US Pat. 5,082,668) contribuyeron al desarrollo de un nuevo tipo de comprimido osmótico bicompartimental que no necesita de una membrana flexible para su funcionamiento, lo cual simplificó la fabricación del sistema y representa actualmente la tecnología empleada para la producción de los comprimidos osmóticos bicompartimentales disponibles en el mercado.

2.- ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

Este sistema consiste en un comprimido bicapa rodeado por una membrana semipermeable. La capa inferior contiene un polímero hidrófilo capaz de formar un hidrogel expandible que empuja hacia el orificio de salida la formulación de la capa superior. El comprimido bicapa puede ser fácilmente fabricado utilizando una máquina de comprimir diseñada para la producción de estos comprimidos. El empleo de una membrana que separe ambos compartimentos reulta innecesaria debido a que el polímero seleccionado para formar el hidrogel expandible no permite la difusión del fármaco hacia este compartimento en forma significativa durante el tiempo de funcionamiento del dispositivo.

En el caso de fármacos muy solubles, el agua que atraviesa la membrana semipermeable que recubre el sistema disuelve el fármaco contenido en el compartimento superior y éste es expulsado a una velocidad que es gobernada inicialmente por la presión osmótica del fármaco mismo y la expansión del hidrogel que se va formando en el compartimento de empuje. Cuando el fármaco ha sido totalmente disuelto y la solución en el estrato superior deja de ser saturada, el hidrogel del compartimento continuará expandiéndose y compensará en cierta medida la presión osmótica en el compartimento del fármaco.

Por otra parte, en el caso de utilizarse este sistema con fármacos poco solubles, el compartimento superior debe de ser formulado de manera tal que el agua que penetra en el sistema forme una suspensión fina. El hidrogel contenido en el compartimento de empuje se expande, produciendo la expulsión a través del orificio de salida de las partículas del fármaco acompañadas de agentes suspensivos. El hidrogel utilizado debe expandirse lo suficiente para

expulsar la totalidad del fármaco contenido en el dispositivo sin producir la ruptura de la membrana semipermeable.

En una de las configuraciones posibles de este dispositivo se utilizan polímeros hidrófilos formadores de hidrogeles de ambos compartimentos, para formulaciones con fármacos poco o muy solubles, siempre y cuando la difusión del fármaco hacia el compartimento de empuje y la interdifusión de ambos polímeros sean mínimas. Esto puede conseguirse empleando polímeros con pesos moleculares muy diferentes entre sí, sean éstos químicamente diferentes o no, y utilizando el de mayor peso molecular en el compartimento de empuje. Puede ser necesaria la incorporación de agentes osmóticos como manitol, sorbitol o cloruro sódico para acelerar la absorción de agua en el dispositivo.

El comprimido bicapa que define los dos compartimentos del sistema suele tener de un 20 a un 40% de su peso correspondiente a la formulación del compartimento de empuje y de un 60 a un 80% de su peso correspondiente a la formulación del compartimento del fármaco.

El que la velocidad de cesión del principio activo dm/dt sea constante depende de varios factores que no son evidentes.

En primer lugar, debe señalarse que un comprimido osmótico bicompatimental actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente, el compartimento del principio activo absorbe agua suficiente para formar una suspensión o una solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior.

En el caso en el que el compartimento del principio activo contenga un fármaco muy soluble, la liberación de una solución saturada alcanza una velocidad constante rápidamente, al inicio del funcionamiento del dispositivo, pero el gradiente osmótico del compartimento de principio activo disminuye una vez disuelto todo el principio activo. Evidentemente, el flujo de agua en el compartimento del principio activo no se detiene, por lo que la expansión del compartimento de empuje deberá compensar tanto el efecto de dilución de la solución del principio activo como la disminución del flujo de agua hacia el compartimento del principio activo.

Por otra parte, si el principio activo es poco soluble, el compartimento de éste debe contener un polímero capaz de formar una suspensión homogénea que será expulsada del dispositivo por efecto de la expansión de ambos compartimentos. Esto se consigue mediante el uso de polímeros hidrófilos que se caractericen por presentar un gradiente osmótico no constante, sino inversamente proporcional al grado de hidratación. El grado de hidratación del compartimento del principio activo disminuye durante el funcionamiento del dispositivo debido a que su volumen se reduce, mientras que el polímero hidratado es expulsado junto con el principio activo.

La velocidad de cesión del principio activo será constante siempre y cuando los productos del área del compartimento de empuje y su gradiente osmótico y el área del compartimeto del principio activo y su gradiente osmótico se mantengan constantes.

Al igual que en el caso de los comprimidos osmóticos monocompartimentales, el acetato de celulosa con un grado de acetilación de 39,8% ha demostrado ser el polímero idóneo para la formación de la membrana semipermeable de estos comprimidos bicompartimentales, aplicando mediante técnicas de recubrimiento pelicular orgánico.

Para recubrir los núcleos osmóticos bicapa se emplean los mismos equipos descritos anteriormente en este libro siempre con la condición de que la película formada alrededor de los núcleos tenga un grosor uniforme y una resistencia mecánica adecuada. Este aspecto es de gran importancia por cuanto el hidrogel formado en el compartimento de empuje tiene tendencia a expandirse en tres dimensiones y no únicamente en el sentido del empuje. La membrana semipermeable debe impedir de este modo la expansión del hidrogel en sentido radial.

Algunos de los polímeros hidrófilos formadores de hidrogeles utilizados en la fabricación de comprimidos osmóticos bicompartimentales son homopolímeros de óxido de etileno, sal sódica del polímero carboxivinílico, ácido poliacrílico o pectina.

Estos polímeros pueden ser mezclados con agentes aosmóticos como cloruro sódico, manitos o sorbitos, en seco o mediante granulación húmeda con soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas.

Los homopolímeros de óxido de etileno de alto peso molecular también son conocidos como óxidos de polietileno, pueden representarse con la fórmula general $(OCH_2CH_2)_n$, donde n es el número promedio de unidades oxietilénicas presentes en la molécula del polímero.

Estos polímeros pueden prepararse por polimerización del óxido de etileno utilizando como catalizador un óxido, carbonato o alcohóxido de calcio, bario o estroncio, un amidoalcohóxido de calcio o un alquilo de aluminio o zinc con un cocatalizador, generalmente agua.

Los polímeros de óxido de etileno de alto peso molecular son no iónicos, hidrosolubles, con pesos moleculares que varían desde 100.000 hasta 8.000.000.

Estos polímeros presentan un flujo pseudoplástico en solución acuosa y pueden también ser moldeados o extrusionados gracias a sus propiedades termoplásticas. Pueden fabricarse con ellos láminas o películas de gran resistencia mecánica. Además poseen un elevado grado de cristalinidad en estado sólido (cerca de 95.5), por lo que presentan una gran resistencia a la ruptura del polímero orientado y un punto de fusión muy preciso.

La fórmula del compartimento de principio activo puede contener agentes suspensores adicionales, particularmente HPMC para mejorar la estabilidad de la suspensión del principio activo que se formará durante el funcionamiento del dispositivo, en el caso de que sea poco hidrosoluble. La adición de un lubricante apropiado puede ser necesaria para evitar fenómenos de fricción que dificultarían la expulsión del comprimido bicapa durante la compresión. Las mezclas preparadas separadamente para ambos compartimentos deben responder a los criterios galénicos de uniformidad de flujo, de contenido y de granulometría.

La tecnología del comprimido osmótico monocompartimental se ha aplicado también al desarrollo de sistemas terapéuticos gastrointestinales, multiparticu-

lares o no, para la liberación de fármacos en el colon, para tratamiento local de la mucosa colónica o para absorción sistémica.

Estos dispositivos poseen un recubrimiento gastrorresistente externo que bloquea el paso de agua hacia el interior del sistema en el medio ácido del estómago y retarda la liberación del principio activo hasta que el sistema haya alcanzado el colon. Una vez allí, el recubriemiento gastrorresIstente se habrá disuelto completamente, quedando expuesta la membrana semipermeable. El dispositivo libera el principio activo en colon a una velocidad constante.

Dado que el polímero de la cubierta entérica comienza a disolverse desde el momento en que el dispositivo se encuentra en el medio neutro o alcalino del intestino delgado, la absorción de agua podría iniciarse antes de que el dispositivo haya atravesado el esfínter ileocecal. Para prevenir la liberación prematura del principio activo el dispositivo puede diseñarse de manera que expulse inicialmente durante 3 o 4 horas un hidrogel formado a partir de una formulción exenta de principio activo contenida en un primer estrato. Transcurrido este tiempo, y una vez alcanzado el colon, el principio activo comenzaría a ser liberado en solución o suspensiópn, con una cinética de orden cero, a partir de la formulación contenida en un estrato intermedio. El polímero contenido en el compartimento de empuje, al expandirse constantemente durante el funcionameiento del sistema, expulsa así la totalidad de principio activo.

Con el fin de mejorar la distribución del principio activo a nivel de colon, pueden fabricarse sistemas con múltiples unidades individuales contenidas en una cápsula de gelatina dura que se disuelve rápidamente en el estómago. De este modo, pueden quedar repartidos varios dispositivos a lo largo del colon al salir del estómago en forma espaciada de acuerdo con el vaciado gástrico.

Estos sitemas se designan con los nombres OROS_CT (***colon targeted***) y OROS.Ctmu (***colon targeted multiple units***) según se trate de uno u otro tipo de dispositivo. Asimismo se ha diseñado un comprimido osmótico bicompatimental para el tratamiento de la colitis ulcerosa, el cual, presentado bajo la forma de una cápsula de gelatina dura con múltiples unidades, permite la liberación de 200 µg de dipropionato de beclometasona. Este sistema no libera el principio activo "in vitro" en fluido gástrico artificial durante un período de 6 horas, e inicia la liberación en fluido intestinal simulado al cabo de 3 horas. Según el diseño del dispositivo, la cesión de fármaco a velocidad constante puede prolongarse desde 4 hasta 20 horas.

Hoy día, además de los sistemas osmóticos colónicos, hay numerosos dispositivos osmóticos, desde complejos sistemas implantables hasta simples comprimidos, siendo remarcable su simplificación y su miniaturización. Además no sólo liberaran principios activos insolubles o muy solubles, sino que también pueden liberar líquidos. Entre estos nuevos dispositivos tenemos:

- Sistemas pulsátiles de liberación:

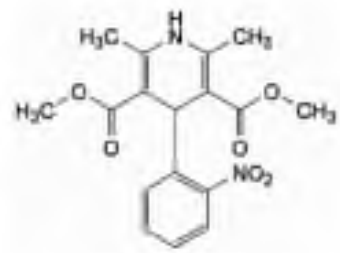
  a) moduladores de la solubilidad controlan la liberación.
  b) multiparticulares.

c) de orificio expandible intermitente.
d) de expulsión intermitente.

- Sistemas de liberación prolongada:

a) sistemas en forma de cápsulas telescópicas de liberación prolongada.
- Sistemas de liberación con amplificación de volumen.
- Sistemas activados por efervescencia.
- Sistemas controladores de la porosidad.
- Sistemas *push-pull*.
- Sistemas de uso en cavidad oral.
- Sistemas de liberación de líquidos.
- Sistemas con partículas de alta porosidad.
- Sistemas que liberan soluciones subsaturadas o diluidas.
- Sistemas mixtos de liberación difusión-ósmosis.

2.1.- CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO



$C_{17}H_{18}N_2O_6$

Nifedipino tiene las siguientes características:

- Polvo cristalino de color amarillo
- Prácticamente insoluble en agua. Soluble en etanol
- Fotosensible

  - Expuesto a la luz del día y a ciertas longitudes de onda de luz artificial, se degrada dando un derivado de la nitrosofenilpiridina
  - Expuesto a la luz UV, se degrada dando un derivado de la nitrofenilpiridina
  - Si hay que hacer disoluciones a la hora de analizar, prepararlas en el momento de uso y a oscuras o con luz roja ($\lambda > 420$ nm)
  - Se han de fabricar en salas con luz roja ($\lambda > 420$ nm)
  - Si se administra por vía parenteral, proteger la disolución de la luz.

- Indicaciones terapéuticas: antagonista del calcio de tipo hidropiridínico utilizado como antihipertensivo y como antianginoso.

3.- FORMULACIÓN

Los comprimidos osmóticos bicompartimentales de nifedipino (Bayer®) constan de dos capas o compartimentos:

3.1.- Compartimento activo: contiene el principio activo.
3.2.- Compartimento de empuje u osmótico.
3.3.- Recubrimiento.

3.1.- COMPARTIMENTO ACTIVO

El compartimento activo tiene los siguientes componentes:

- principio activo finamente dividido (micronizado) para favorecer la suspensión en el hidrogel y posterior disolución en los fluidos orgánicos
- polímero hidrófilo (óxido de etileno) con peso molecular de 200.000
- Agente suspensor: hidroxipropilmetilcelulosa
- Antiadherente: para la fabricación de comprimidos (estearato magnésico)
- Tensioactivo iónico (laurilsulfato sódico): facilita la dispersión homogénea del principio activo en el hidrogel de óxido de etileno

3.2.- COMPARTIMENTO DE EMPUJE

El compartimento de empuje tiene los siguientes componentes:

- polímero hidrófilo (óxido de etileno) con peso molecular de 5.000.000
- Agente suspensor: hidroxipropilmetilcelulosa
- Antiadherente: para la fabricación de comprimidos (estearato magnésico)
- Agentes osmóticos que provocan en el interior del núcleo una presión osmótica positiva, lo que favorece la penetración de los fluidos digestivos en el mismo (cloruro sódico, manitol, etc.)
- Pigmentos imantables: que identifican y diferencian un compartimento de otro (óxido de hierro amarillo o rojo) para poder practicar el microorificio en la capa del activo

3.3.- RECUBRIMIENTO

Una vez elaborados los comprimidos bicompartimentales, se recubren de una película de características semipermeables, que sólo deja entrar líquido, fluidos, al interior del núcleo pero salir a su través, lo que provoca el diferencial osmótico con el exterior, de acetato de celulosa, sustancia no biodegradable en el tracto gastrointestinal.

Con el fin de modular la permeabilidad a dicha cubierta, a la solución de acetato de celulosa se le suelen incorporar sustancias hidrosolubles, tales como

polietilenglicol (PEG 4.000) o azúcares (sorbitol), que crearán unos microporos en la cubierta a través de los cuales penetran los fluidos digestivos.

La difusión de dichos fluidos a través de la cubierta determina la formación de hidrogeles cuya viscosidad depende del peso molecular del polímero del compartimento. En el compartimento de empuje, como el peso molecular del polímero es muy superior al del compartimento activo, también la viscosidad será superior.

En la cubierta de acetato de celulosa, que se corresponde con la cara del comprimido del compartimento activo (que se diferencia de la del compartimento de empuje porque este no contiene principio activo y si una sustancia imantable), se practica un microorificio con láser de baja densidad perforando la capa de recubrimiento. El objetivo de este orificio es permitir la salida del nifedipino en forma de una fina suspensión de hidrogel.

La humectación y expansión del compartimento de empuje va acompañada de un aumento de su volumen que empuja lo que provoca la reducción de volumen que se aprecia en el compartimento activo, asegura la liberación del principio activo a través del orificio con una velocidad constante en el tiempo.

Dado que el principio activo (nifedipino) es sensible a la luz, la manipulación del mismo deberá efectuarse en ausencia de luz ultravioleta, pudiéndose emplear, por ejemplo, lámparas de luz de sodio, y además el comprimido deberá protegerse con un segundo recubrimiento a base de una película de un polímero soluble con sustancias opacificantes tipo dióxido de titanio.

4.- TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN

Fórmula de fabricación

1. Preparación comprimidos bicompartimentales

COMPONENTES	**1 comprimido**
Compartimento activo	32 0 mg
Nifedipino	138.2 mg
Homopolímero de óxido de etileno (Pm 200.000)	10 0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	0 9 mg
Laurilsulfato sódico	0 9 mg
Estearato magnésico	**Peso 180.0 mg**
Compartimento de empuje	54 0 mg
Homopolímero de óxido de etileno (Pm 5 000.000)	4 8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 0 mg
Cloruro sódico	0 8 mg
Óxido de hierro amarillo	0 4 mg
Estearato magnésico	**Peso 80.0 mg**

a. Tamizar todos los componentes por tamiz de 0.5 mm de luz y mezclar por separado los componentes de cada compartimento.
b. Colocar cada una de las mezclas en la tolva de una máquina de comprimir rotatoria equipada con dos tolvas.
c. Elaborar los comprimidos bicapa con punzones biconvexos de 9 mm de diámetro y 18 mm de radio de curvatura.

4.1.- RECUBRIMIENTO CON ACETATO DE CELULOSA

- Características de los comprimidos:
  - Peso: 260 mg
  - Diámetro: 9 mm
  - Altura: 4 mm

Se establece que la cantidad necesaria de polímero de recubrimiento (acetato de celulosa) es de 10 mg/cm^2. A partir de los comprimidos se calcula la cantidad de polímero necesaria total, y para ajustar su permeabilidad se añade un 5% de una sustancia hidrosoluble.

COMPONENTES	**1 comprimido**
Acetato de celulosa Sorbitol Metanol Cloruro de metileno	23.47 mg 1.17 mg c.s. c.s. **Peso 24.64 mg**

a. Disolver el sorbitol en agua purificada y mezclar la solución acuosa con el metanol.
b. Disolver el acetato de celulosa en cloruro de metileno.
c. Mezclar mediante agitación la solución metabólica en la solución de cloruro de metlleno.
d. Pulverizar la solución orgánica en bomba de recubrimiento a una temperatura de entrada de aire de 30 - 35 °C.

4.2.- PERFORACIÓN DE LA CAPA DE ACETATO DE CELULOSA

a. Posicionar los comprimidos con el principio activo hacia arriba.
b. Practicar un orificio en dicha cara del comprimido mediante láser.

4.3.- RECUBRIMIENTO DE PROTECCIÓN A LA LUZ

Esta cubierta representa un incremento de entre 2 - 3 % del peso del comprimido recubierto anteriormente.

COMPONENTES	1 comprimido
Hidroxipropilmetilcelulosa (15 cps) Dióxido de titanio Polietilenglicol 4000 Agua purificada	4 50 mg 1 61 mg 1 50 mg c s **Peso 7.61 mg**

a. Dispersar la hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada a 70 - 80 °C
b. Preparar una supensión acuosa y micronizar por molino coloidal de:

   - Dióxido de titanio
   - Polietilenglicol

c. Incorporar la dispersión anterior a la dispersión inicial con agitación de turboagitador. Compensar pérdidas de agua por evaporación.

Para proceder al recubrimiento, calentar los comprimidos recubiertos a una temperatura de aire de entrada de 70 - 75 °C.

Envasado y acondicionamiento

Acondicionar los comprimidos en blíster aluminio- aluminio (preservar de la luz).

Almacenamiento

Almacenar en lugar fresco y proteger de la luz.

5.- CONTROL DE CALIDAD

- Aspecto.
- Uniformidad de peso.
- Ensayo de disolución.
- Valoración de riqueza en principio activo.
- Humedad.
- Producto de degradación.
- Controles microbiológicos.
- Control calidad de la membrana semipermeable.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- S. Rose and J F Nelson, "A continuous long term injector" Aust. J Exp.Biol. 33: 415. 1955.

- Theeuwes. F.. Swanson, D., Wong, P., Bonsen, P., Place. V.. Heimlich. K.. Kwan, KC. "Elementary osmotic pump for indomethacin". J. Phar.Sc. 72: 253-258. 1983.

- Theeuwes, F. "Oral dosage form design: status and goals of oral osmotic systems technology". Pharm Int.5. 293-296. 1984.

- Urquhart, J., Fara, JW.. Wills KL. "Rate-controlled delivery systems in drug and hormone research". Ann-RevPharmacol toxicol. 24: 199-236. 1984.

- Haan. P., Lerk. CF "The megalopurus system I: a novel principle for zero-order drugdelivery.Invitro and in vivo performance" Int J Phar 31: 15-24. 1986.

- Haan. P.. Lerk. CF "The megalopurus system II· a novel principle for zero-order drugdelivery. In vitro and in vivo performance" Int J Phar 34: 57-66 1986.

- Chung. M.. Reitberg. DP. Gaffney. M . Singleton. W. "Clinical pharmacokinetics of nifedipine". AmJ Med. 83 (Suppl 6B): 10-14. 1987.

- Ckacko. A.. SAS. KF.. Howard, J., Cummings, JH. "Non invasive method for delivery of tracer substances of small quantities of other materials to the colon". 1989.

- Fara. J. "Colonic drug absortion and metabolism. In novel drug delivery and its therapeutic application" (Prescott LF, Nimmo WS Eds). Wiley, Chichester. 124-134. 1989.

- Santus. G.. Baker. R "Osmotic druf delivery · a rewiew of patent literature', J Controlled Rel 35· 1-21. 1995.

- Pacheco. JA. *et al.* 'El comprimido osmótico bicompartimental', Cienc Pharm 115-122. 1995.

- Pacheco. JA "Aportación al estudio galénico de comprimidos de osmóticos bicompartimentales de metronidazol" 16/250. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona (España). 1996

- Miñarro M. *et al.* "Aspectos tecnológicos de las formas farmacéuticas de liberación modificada de administración oral: sistemas de recubrimiento.osmoticos y sistemas intercambiadores de iones". Cienc Pharm. 7(5). 219-226. 1997.

- Miñarro *et al.* "The effect of delivery orifice size on the rate of metronidazole release from a two-compartment osmotic device". J Pharm Pharmacol. 49. 4: 70-74. 1997.

- Ticó. JR. *et al.* "Comprimidos osmóticos. El Farmacéutico. Hospitales", 158: 32-44. 2004.

- Youn *et al.* "The effect of drug release from osmotic pellet related to the various ratio of Eudragit Rland" RS Polymer. 31(4)· 329-334. 2007.

- Nohodchi. A *et al.* 'Factors affecting the release of nifedipine from a swellable elementary osmotic pump". Drug Delivery. 15(1): 43-48. 2008.

- Park, JS. *et al.* "A squeeze-type osmotic tablet for controlled of nifedipie". J Biomat Sci. 19(1): 31-45. 2008.

G.- CALIDAD Y NORMATIVAS

TEMA 19.- CONTROL DE CALIDAD DE FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS

Pérez Lozano, Pilar & Ruiz Combalia, Jordi

1.- Introducción **659**
2.- Ensayos para el control de calidad de formas farmacéuticas recubiertas **659**
3.- Ensayos de disolución **660**
3.1.- Estudio de la solubilidad del principio activo **662**
3.2.- Ensayos de disolución según Ph Eur y USP **664**
3.3.- Ensayos de disolución para formas farmacéuticas de liberación modificada **667**
3.3.1.- Formas farmacéuticas de liberación prolongada **667**
3.3.2.- Formas farmacéuticas de liberación retardada **670**
3.4.- Validación del ensayo de disolución **674**
4.- Bibliografía **678**

1.- INTRODUCCIÓN

La calidad de un medicamento abarca desde el inicio de su fabricación, en el que se controlan los materiales de partida, hasta su liberación al mercado, que comporta el control del producto acabado, pasando siempre por un control en proceso que ayudará a ajustar el proceso si esto fuera necesario.

Para tomar una decisión de si el medicamento tiene la calidad adecuada nos basamos en el establecimiento de unas especificaciones, que se fijan ya en el diseño de nuestro medicamento. Éstas se refieren a una lista de pruebas o ensayos basadas en unos procedimientos analíticos a los que se les aplica un criterio de aceptación, dentro de cuyos límites debe encontrarse nuestro medicamento para aceptarlo como correcto.

Las especificaciones se escogen en base a aquellas características útiles que ayudarán a asegurar la seguridad y eficacia del producto. Por tanto, las especificaciones son una parte de una estrategia de control total para el diseño de un producto y asegurar su calidad y robustez.

2.- ENSAYOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS

Según la guía de la *International Conference of Harmonization* (ICH), tema Q6A, los ensayos o pruebas a realizar para cumplir con unas especificaciones

y por tanto demostrar la calidad del producto se dividen en dos grandes grupos:

- Ensayos y criterios de aceptación generales que se aplican a todas las formas farmacéuticas.
- Ensayos y criterios de aceptación específicos que dependen de la forma de dosificación o forma farmacéutica.

En cuanto al primer grupo, los ensayos a realizar son los que a continuación se citan:

- Descripción cualitativa de la forma farmacéutica (forma, tamaño, color, en general, descripción de sus características organolépticas).
- Identificación del principio activo utilizando técnicas específicas, como por ejemplo IR, HPLC/DAD, HPLC/MS o CG/MS.
- Valoración de la riqueza o potencia para la determinación del contenido o dosis del producto.
- Determinación de los productos de degradación (Impurezas orgánicas o inorgánicas).

En el segundo grupo, para las formas farmacéuticas sólidas, la guía ICH hace referencia a los ensayos de disolución, disgregación, contenido en agua y límites microbiológicos.

En la tabla 1 se muestran los ensayos correspondientes a las diferentes formas farmacéuticas sólidas recubiertas, motivo de este capítulo. En él se describen los ensayos específicos para cada una de las formas de dosificación, teniendo en cuenta lo especificado en las ICH Q6A y las diferentes farmacopeas, además de diferenciar entre formas farmacéuticas de dosificación convencionales y formas farmacéuticas de liberación modificada.

3.- ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

De todos los ensayos a realizar en el control de calidad del producto final para las formas farmacéuticas recubiertas, ya sean de convencionales o de liberación modificada, el control crítico que se lleva a cabo es el ensayo de disolución, ya que los lotes que se liberan al mercado han de presentar un perfil de disolución igual al que se estableció en su diseño.

El ensayo de disolución, fijado como metodología analítica en 1977 por Gene Knapp, de la FDA, se comenta ampliamente en un artículo aparecido en Pharmaceutical Technology en 1978, cuyo autor es Don C. Cox. Knapp selecciona tres aparatos posibles: la cesta rotativa, la pala y el filtro rotatorio para acotar la operativa y demostrar su reproducibilidad, que alcanza en esa fecha el ± 10 %.

Hace ya 40 años el autor reconocía las posibilidades del ensayo de disolución para demostrar biodisponibilidad y bioequivalencia, basando ésta en una prueba "in-vitro" como condición necesaria, el ensayo de disolución.

Comenta también su empleo para demostrar la equivalencia entre fármacos antes y después de un cambio.

FORMA FARMACÉUTICA	TIPO	ENSAYOS A REALIZAR	PROCEDIMIENTO ANALÍTICO	
			Ph. Eur	USP
Cápsulas gastrorresistentes (blandas y duras)	Formas de dosificación de liberación modificada: retardada	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolución - Disgregacion - Contenido en agua[1] - Límites microbiológicos	2 9.40 2.9.6 2.9.5 2 9.3 2.9.1 2.5.12/2.2.32 5 1.4	905 905 905 711/724 701 731/921 61 y 62
Comprimidos recubiertos	Formas de dosificación convencional	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolución - Disgregacion - Contenido en agua - Límites microbiológicos	2 9.40 2.9.6 2.9.5 2 9.3 2.9.1 2.5.12/2.2.32 5 1.4	905 905 905 711/724 701 731/921 61 y 62
Comprimidos gastrorresistentes	Formas de dosificación de liberación modificada: retardada	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolucion - Disgregacion - Contenido en agua - Límites microbiológicos	2.9.40 2.9.6 2 9.5 2.9.3 2.9.1 2 5.12/2.2.32 5.1.4	905 905 905 711/724 701 731/921 61 y 62
Comprimidos de liberación modificada	Formas de dosificación de liberación modificada: retardada. prolongada. pulsátil	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolucion - Contenido en agua - Límites microbiológicos	2.9.40 2.9.6 2 9.5 2.9.3 2.5.12/2.2.32 5 1.4	905 905 905 711/724 731/921 61 y 62
Gránulos recubiertos	Formas de dosificación convencional	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolucion - Disgregacion - Contenido en agua - Límites microbiológicos	2.9.40 2.9.6 2 9.5 2.9.3 2.9.1 2 5.12/2.2.32 5.1.4	905 905 905 711/724 701 731/921 61 y 62
Gránulos gastrorresistentes	Formas de dosificación de liberación modificada: retardada	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolucion - Disgregación - Contenido en agua - Límites microbiológicos	2.9.40 2 9.6 2.9.5 2.9.3 2 9.1 2.5.12/2.2.32 5.1.4	905 905 905 711/724 701 731/921 61 y 62
Gránulos de liberación modificada	Formas de dosificación de liberación modificada: retardada. prolongada. pulsátil	- Uniformidad de dosis - Uniformidad de contenido - Uniformidad de masa - Disolucion - Contenido en agua - Límites microbiológicos	2.9.40 2 9.6 2 9.5 2.9.3 2 5.12/2.2.32 5 1.4	905 905 905 711/724 731/921 61 y 62

Tabla 1: Ensayos a realizar para las diferentes formas farmacéuticas sólidas

[1] Se prefiere utilizar un método específico para determinar la cantidad de agua presente en una muestra, como por ejemplo el uso de la valoración por Karl-Fischer que otras técnicas si bien, la técnica para estudiar la pérdida por desecación puede considerarse adecuada

[2] Según la ICH Q6, con una justificación científica aceptable, es posible no proponer como ensayo en el control de calidad del producto acabado el test límite microbiológico para las formas de dosificación sólidas orales

Además de utilizar el ensayo de disolución para el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia al igual que para realizar correlaciones "in vivo"-"in vitro", el ensayo de disolución es una herramienta muy útil en el control de calidad del producto acabado ya que permite monitorizar la consistencia lote a lote y discriminar el impacto de la formulación o cambios en el proceso de fabricación.

A la hora de diseñar o establecer el ensayo de disolución para una forma farmacéutica sólida, se han de tener en cuenta tanto las características físico-químicas que presenta el principio activo que incorpora la forma farmacéutica como las propias características de dicha forma farmacéutica. **En cuanto a las características del principio activo, se ha de tener en cuenta el tamaño de partícula, la viscosidad, la solubilidad, el estado cristalino y la estabilidad en solución que presenta en función del pH. En cuanto a las características de la forma farmacéutica son tanto el mecanismo de liberación del principio activo como el grado de disgregación que presenta dicha forma farmacéutica, debido a la influencia que pueden aportar los diluyentes y disgregantes que lleve incorporados la forma farmacéutica, e incluso la influencia de los aglutinantes y los lubrificantes; además se han de tener en cuenta los factores relacionados con el proceso de fabricación, como pueden ser la granulación y la fuerza de compresión.**

Desde aquel amplio artículo hasta la fecha, la metodología se ha ido refinando, y últimamente la ICH, en el grupo de trabajo Q4 –también conocido como Pharmacopoeial Discusión Group (PDG)– ha conseguido unificar la sistemática del ensayo de disolución para las tres regiones, es decir: Japón, Estados Unidos y la Unión Europea. Queda así estandarizado y unificado el ensayo a nivel mundial, con alguna excepción.

3.1.- ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Un dato básico para conseguir la liberación y la subsiguiente asimilación de un ingrediente activo en un determinado compartimiento del tubo digestivo será la solubilidad de dicho ingrediente en el líquido gástrico presente en dicha zona intestinal. Las condiciones enzimáticas, la concentración iónica y el pH del contenido intestinal durante el tránsito serán fundamentales para la correcta solubilización del principio activo y, en consecuencia, para su nivel en el plasma sanguíneo.

Conocer la solubilidad del principio activo y su dependencia del pH del medio se convierte en una necesidad para la correcta formulación del fármaco, y las decisiones sobre el recubrimiento más apropiado para conseguir la liberación en condiciones exactamente controladas.

La determinación de la solubilidad de un ingrediente farmacéutico activo se encuentra descrita en las secciones generales de la Farmacopea Europea (5.11). Para facilitar la labor, describimos a continuación el método aproximado que se recomienda para la determinación de solubilidades, empleando un mínimo de sustancia activa y de disolventes.

SOLUBILIDAD DEL INGREDIENTE ACTIVO

Para realizar este ensayo se requiere un máximo de 111 mg de sustancia y un máximo de 30 ml de cada disolvente o medio de disolución.

Procedimiento

Agitar vigorosamente durante un minuto e introducir en un sistema de temperatura constante, mantenido a 25,0 ± 0,5 °C durante 15 minutos. Si la sustancia no se disuelve completamente, repetir la agitación un minuto más y colocar de nuevo el tubo en el sistema de temperatura constante.

Método

Pesar 100 mg de sustancia, molida en un tubo con tapón (16 mm de diámetro y 160 mm de largo, añadir 0,1 ml del disolvente o medio de disolución y proceder según se indica en "Procedimiento". Si la sustancia se disuelve completamente, se define como ***muy soluble*** en el medio empleado.

Si la sustancia no se disuelve completamente, agregar 0,9 ml del disolvente o medio y operar de nuevo según se ha descrito en el "Procedimiento". Si la sustancia se disuelve se describe como ***fácilmente soluble.***

Si la sustancia no se disuelve completamente, agregar 2,0 ml del disolvente o medio y operar de nuevo según se ha descrito en el "Procedimiento". Si la sustancia se disuelve, se describe como ***soluble.***

Si la sustancia no se disuelve completamente, agregar 7,0 ml del disolvente o medio y operar de nuevo según se ha descrito en el "Procedimiento". Si la sustancia se disuelve se describe como ***poco soluble.***

Si la sustancia no se disuelve completamente, pesar 10 mg de sustancia finamente pulverizada en un tubo con tapón, agregar 10,0 ml de disolvente y operar de nuevo según se ha descrito en el "Procedimiento". Si la sustancia se disuelve, se describe como ***muy poco soluble.***

Si la sustancia no se disuelve completamente, pesar 1 mg de sustancia finamente pulverizada en un tubo con tapón, agregar 10,0 ml de disolvente y operar de nuevo según se ha descrito en el "Procedimiento". Si la sustancia se disuelve, se describe como ***prácticamente insoluble.***

SOLUBILIDAD DE OTROS INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN

Ya se trate de excipientes habituales, de sustancias protectoras específicas para recubrimiento o para la formación de pellets, conocer su solubilidad será un factor decisivo. El fabricante proporciona habitualmente una gran cantidad de datos en las fichas técnicas de cada producto específico, pero la misma me-

todología descrita para los ingredientes activos puede aplicarse para estudios particulares o para complementar los datos disponibles.

A partir de esta metodología experimental se pueden obtener valores más aproximados, ya sea modificando la pesada de sustancia o el volumen agregado de disolvente o medio de disolución. El empleo de un baño termostático a 37,0 ± 0,5 °C permitirá aún un mejor ajuste del valor obtenido de solubilidad, y contribuirá a mejorar el diseño del ensayo de disolución para la preparación farmacéutica, teniendo en cuenta su destino: el paciente.

3.2.- ENSAYOS DE DISOLUCIÓN SEGÚN PH EUR Y USP

Tanto la Farmacopea Europea como la Farmacopea Americana, en sus capítulos correspondientes 2.9.3 y página 1.092 respectivamente, describen las características generales y metodología para llevar a cabo los ensayos de disolución. Dichas características son las que se nombran a continuación:

- **Tipo de aparato de disolución a utilizar, ya sean cestillos, palas, equipo de flujo continuo, etc.**
- **La composición, el volumen y la temperatura del medio de disolución.**
- **La velocidad de giro (palas o cestillos) o el flujo del medio de disolución.**
- **Tiempo que dura el ensayo, el volumen de toma de muestra, o en el caso de tratarse de un equipo automatizado, las condiciones establecidas para llevar a cabo la monitorización en continuo.**
- **El método de análisis una vez extraída la muestra.**
- **Criterios de aceptación.**

Para la farmacopea americana, el procedimiento que se establezca para llevar a cabo el ensayo de disolución ha de ser lo suficientemente discriminatorio para que sea capaz de distinguir cambios significativos, ya sea en el proceso de fabricación como en la estabilidad de la propia forma farmacéutica. Además indica que la metodología propuesta ha de ser adecuada para conseguir que la variabilidad entre las unidades estudiadas no sea muy elevada. De hecho, para tiempos de muestreo de 10 minutos o inferiores, establece que la variabilidad no debería superar el 20%, mientras que para tiempos superiores el coeficiente de variación debería ser inferior a un 10%. Si durante los ensayos en rutina dichas especificaciones en cuanto a la variabilidad se superaran, se tendría que abrir una investigación para averiguar las causas, investigando tanto el método analítico y la formulación como las perspectivas de procesamiento.

A la hora de plantear un ensayo de disolución se han de tener en cuenta las "condiciones sink", las cuales, según Ph Eur, se consiguen cuando el volumen de disolución que se utiliza es al menos de 3 a 10 veces el volumen de saturación.

En cuanto al medio de disolución, generalmente se trata de un medio acuoso, cuya composición dependerá de las características físico-químicas que

presentan tanto los principios activos como los excipientes, en el intervalo de pH en el que la forma farmacéutica va estar expuesta. Por tanto, en el momento de establecer un medio de disolución, se tendrá en cuenta tanto el pH como la fuerza iónica.

El intervalo de pH en los que la Ph Eur permite moverse van desde el pH 1 al 8, valores superiores tendrán que justificarse. Para la farmacopea americana, las formulaciones orales (como es el caso que se está estudiando en este capítulo), han de evaluarse en un pH fisiológico comprendido entre 1,2 a 6,8, llegando a un pH de 7,5 para las formas farmacéuticas de liberación modificada. Por otro lado, sólo se recomienda utilizar agua como medio de disolución si se ha demostrado previamente que variaciones en el pH no influyen en las características de disolución de la forma farmacéutica en estudio.

Además, en la monografía de Ph. Eur, a diferencia de la americana, queda incluida la descripción de la preparación de los diferentes medios de disolución, desde un pH ácido hasta un pH de 7,5 e incluso describe cómo preparar el medio de disolución, el cual va variando el pH en función del tiempo. Para la farmacopea americana nos hemos de dirigir al capítulo correspondiente de preparación de soluciones reguladoras dentro del capítulo de reactivos.

Cuando el principio activo incorporado en la forma farmacéutica presente características de baja solubilidad, pueden añadirse pequeñas cantidades de tensioactivos al medio (polisorbato 80, lauril sulfato sódico, sales biliares) debiendo evitar la adición de solventes orgánicos. Además, ambas farmacopeas permiten la adición de enzimas al medio si fuera necesario. Este último punto no ha sido considerado como intercambiable en la armonización del ensayo de disolución por el grupo PDG (Pharmacopoeia Discussion Grup) en las tres regiones que forman parte del grupo de discusión.

El volumen del medio de disolución para llevar a cabo el ensayo de disolución según lo indicado en Ph Eur normalmente suele ir desde 500 mL a 1.000 mL, siendo el volumen de 900 mL el más utilizado. Si fuera necesario utilizar volúmenes más grandes para cumplir con las condiciones sink, la farmacopea europea, a diferencia de la USP, recomienda utilizar el aparato o equipo de flujo continuo; mientras que la USP permite utilizar vasos con capacidades mayores para los equipos de cestillos y palas.

Un punto importante en la puesta a punto del ensayo de disolución es la eliminación de las burbujas de aire que hayan podido quedar incorporadas en el vaso de disolución, ya que dichas burbujas pueden influir en el resultado final. Uno de los métodos más utilizados para la desaireación del medio y propuesto por las diferentes farmacopeas consiste en calentar el medio a 41 °C con agitación constante, filtrando posteriormente por vacío a través de un filtro de 0,45 µm de poro, siempre con agitación vigorosa, la cual continuará al menos durante 5 minutos. Si no se quiere llevar a cabo ningún tipo de desalreaclón del medio, tendrá que hacerse una prueba previa comparando los resultados obtenidos con el medio sin desairear y con el medio desaireado; siempre que no haya diferencias entre los dos métodos, se podrá utilizar en rutina el medio sin desai-

rear. Los medios que llevan incorporados surfactantes no se han de desairear debido a la gran cantidad de espuma que pueden generar.

En lo que hace referencia a la agitación magnética, para los equipos de palas y cestillos, ésta suele oscilar entre 50 y 100 rpm, utilizándose de forma más común 100 rpm para el equipo de cestillos y 50 y 75 rpm para el equipo de palas si hablamos de formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Para otras formas farmacéuticas (suspensión, etc.) puede ir de 25 a 50 rpm o de 100 a 150 rpm, si bien en ningún caso se aceptan valores más pequeños de 25 rpm debido a la inconsistencia hidrodinámica de la agitación, o superiores a 150 rpm, debido a las grandes turbulencias que se pueden generar.

La metodología general para llevar a cabo un ensayo de disolución dentro del control de calidad de un producto acabado, ya sea una forma farmacéutica convencional o de liberación modificada (esta última, dependiendo del tipo, con pequeñas variaciones) y teniendo en cuenta los equipos de disolución de palas o cestillos, es la siguiente:

- Incorporar el volumen del medio de disolución establecido en la metodología en cada uno de los vasos de disolución del equipo especificado (la variación en cuanto al volumen puede ser de hasta el ± 1%).
- Equilibrar el medio de disolución a la temperatura de 37 ± 0.5 °C (el ensayo de disolución puede llevarse a cabo con el termómetro incorporado en el vaso o sin él, pero previamente se ha de demostrar que los resultados que se obtienen son iguales tanto si el termómetro se encuentra dentro del vaso de disolución o no).
- **Introducir una unidad de dosificación en cada uno de los vasos del equipo de disolución evitando que se formen burbujas alrededor de dicha unidad de dosificación.**
- Poner el equipo en marcha a la velocidad establecida previamente en el ensayo de disolución.
- En el tiempo o tiempos establecidos en el ensayo de disolución, tomar una alícuota, generalmente en una posición medida entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la pala o del cestillo. En el caso de que se tome más de una alícuota, reponer el mismo volumen extraído con medio de disolución a la temperatura de 37 °C (en caso que se demuestre que no es necesario reponer el medio extraído porque se sigue cumpliendo las condiciones sink, el resultado final se calculará teniendo en cuenta el cambio de volumen del medio de disolución). Según la farmacopea americana, para las formas farmacéuticas de liberación inmediata, la especificación de toma de muestra de un solo punto sería suficiente, estableciéndose el tiempo de ensayo entre 30-60 minutos. Sin embargo, actualmente, para los propios propósitos de la industria y el registro de un medicamento, se propone el estudio de más puntos, los cuales darán información más completa del comportamiento del principio activo en su liberación. Los tiempos de toma de muestra que se propongan dependerán de las características fisicoquímicas del principio activo y de las características galénicas de la forma farmacéutica.

- Llevar a cabo el análisis de la muestra tomada siguiendo un procedimiento analítico adecuado (filtración, diluciones, determinación mediante espectrofotometría, HPLC, etc.).
- En cuanto al medio de disolución utilizado, el volumen se medirá a la temperatura de 25 °C; si se trata de una solución reguladora, la variación permitida para el pH es de ± 0.5 unidades. Debido a que las burbujas de aire que puedan quedar incorporadas en el medio de disolución pueden afectar al resultado final, éstas deberán ser eliminadas utilizando algún método adecuado.
- Es importante tener en cuenta que las alícuotas deben ser extraídas o tomadas en los tiempos establecidos en nuestra metódica teniendo en cuenta la variación permitida de ± 2 %. El punto de toma de muestra se define respecto a la distancia a las paredes del recipiente y a la superficie del líquido.

3.3.- ENSAYOS DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Cuando se plantea el método de disolución para control de calidad de una forma farmacéutica de liberación modificada, éste puede ser el mismo o diferente al que se desarrolló para los estudios de correlación "in vivo" - "in vitro". Normalmente, cuando se decide aplicar un método diferente en control de calidad, éste suele ser más corto que el que se utiliza para la etapa de desarrollo del medicamento, si bien se tendrá que demostrar la equivalencia entre los dos métodos para poder utilizar el segundo de forma rutinaria en el control de calidad del producto acabado.

La *United States Pharmacopoeia* recoge en su método general <711>, Disolución, al igual que ocurre con el método general de Ph Eur (2.9.3), en sus procedimientos, adecuaciones específicas para:

- Formas farmacéuticas de liberación prolongada
- Formas farmacéuticas de liberación retardada

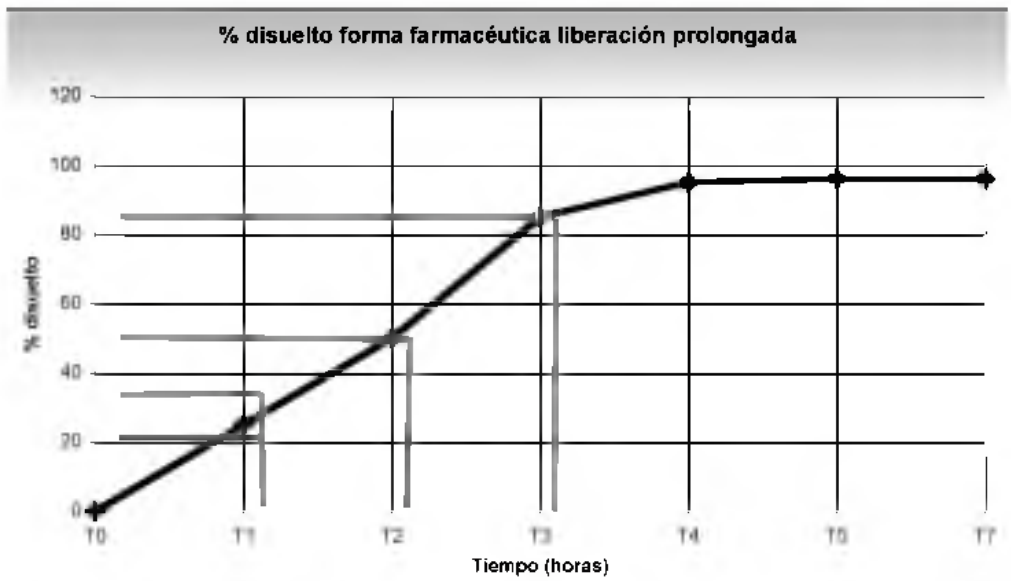
3.3.1.- Formas farmacéuticas de liberación prolongada

Tanto una como otra farmacopea proponen usar la metodología habitual para las formas de dosificación sólidas convencionales, aceptando tiempos de liberación más largos.

Las especificaciones que se establezcan para llevar a cabo el ensayo de disolución de una forma farmacéutica de liberación prolongada deberán basarse o deducirse de los estudios o perfiles de disolución llevados a cabo en la etapa de desarrollo del producto y confirmarse con el primer lote piloto fabricado. Además, dichas especificaciones deberán tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas que presente el producto.

Según lo indicado, tanto en las distintas farmacopeas (USP y Ph Eur) junto con las ICH correspondientes, las especificaciones han de tener en cuenta un mínimo de tres puntos en el ensayo de disolución. El primer punto a considerar servirá para excluir la posibilidad de una liberación rápida y errática del principio activo que daría lugar a una sobredosificación; este punto corresponde, normalmente, al tiempo en el que se ha disuelto entre un 20 y un 30% del principio activo. El segundo punto a considerar en las especificaciones debe definir la forma del perfil de disolución y normalmente suele coincidir con el tiempo en el que se ha disuelto el 50% de principio activo. Por último, el tercer punto a considerar en las especificaciones debe corresponder al tiempo en el que se haya disuelto o aseguremos casi la completa disolución del principio activo que suele coincidir con el tiempo en el que se ha disuelto más del 80% del principio activo.

En la figura 1 se muestra un esquema del perfil de disolución teniendo en cuenta las tomas de muestra anteriormente citadas junto con los posibles porcentajes disueltos a aquellos tiempos.



tiempo	% disuelto
T0	0
T1	25
T2	50
T3	85
T4	95
T5	96
T7	96

Figura 1.

En cuanto al criterio de aceptación establecido para las formas de liberación modificada, éste queda recogido en la tabla 2.

Nivel	Número de unidades ensayadas	Criterios de aceptación
L_1	6	Ningún valor individual está fuera de cada intervalo especificado y ningún valor individual es inferior a la cantidad especificada en el tiempo final del ensayo.
L_2	6	El valor medio de las 12 unidades (L_1+L_2) está comprendido en cada intervalo especificado y no es inferior a la cantidad especificada al tiempo final del ensayo; ningún valor individual presenta una desviación superior al 10% del contenido indicado en la etiqueta, en cada intervalo especificado; y ninguno es inferior en más del 10% del contenido indicado en la etiqueta, a la cantidad especificada al tiempo final del ensayo.
L_3	12	El valor medio de las 24 unidades ($L_1+L_2+L_3$) está comprendido en cada intervalo especificado y no es inferior a la cantidad especificada al tiempo final del ensayo; como máximo 2 de los 24 valores pueden presentar una desviación superior al 10% del contenido indicado en la etiqueta, en cada intervalo especificado; como máximo 2 de los 24 valores pueden ser inferiores en más del 10% del contenido indicado en la etiqueta, a la cantidad especificada al tiempo final del ensayo; y ninguno de los valores presenta una desviación superior al 20% del contenido indicado en la etiqueta en cada intervalo especificado ni es inferior en más del 20% del contenido indicado en la etiqueta, a la cantidad especificada al tiempo final del ensayo

Tabla 2: Criterios de aceptación extraídos de Ph Eur/USP

Se ha de tener en cuenta que los límites de las cantidades de sustancia activa disuelta se expresan en términos de porcentaje del contenido indicado en la etiqueta. Estos límites fijan un intervalo que encuadra cada valor de Qi, es decir, la cantidad de sustancia disuelta en cada uno de los tiempos de análisis especificados. Cuando se especifica más de un intervalo, los criterios de aceptación se aplican individualmente a cada uno de ellos.

A continuación se muestra un ejemplo de cómo se debe llevar a cabo un ensayo de disolución para una forma farmacéutica de liberación prolongada.

COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL

Según viene descrito en la monografía de la USP, el ensayo de disolución debe llevarse a cabo según lo que se describe a continuación:

- Medio de disolución: fluido gástrico artificial (sin presencia de enzimas): consiste en disolver 2 g de NACl en 7 mL de HCl y llevarlos posteriormente a 1.000 mL con agua purificada.

- Volumen del vaso: 900 mL.
- Aparato: Equipo de palas.
- Velocidad de agitación: 50 rpm.
- Tiempos de extracción de muestras: 15 minutos, 1 hora y 3 horas.

La alícuota tomada a cada tiempo se filtrará mediante los filtros adecuados, diluyendo posteriormente, si fuera necesario, para conseguir llegar a la concentración de trabajo. La técnica instrumental utilizada para la determinación de la cantidad disuelta de paracetamol a cada tiempo corresponde a un espectrofotómetro UV-Visible y la longitud de onda de trabajo establecida para su determinación es de 280 nm. Para su cuantificación se utilizará una solución patrón a la misma concentración o bien una recta de calibrado que incluya la concentración de trabajo.

Para estos comprimidos de paracetamol de liberación prolongada, la USP establece los siguientes criterios de aceptación:

Tiempo	Cantidad disuelta
15 minutos	45-65 %
1 hora	60-85 %
3 horas	≥ 85 %

Tabla 3

3.3.2.- Formas farmacéuticas de liberación retardada

Para las formas farmacéuticas de liberación retardada tanto la USP como Ph Eur proponen un método modificado, que será en función del tipo de forma farmacéutica de liberación retardada que se quiera evaluar. La más común de este tipo de formas farmacéuticas de liberación retardadas son las formas farmacéuticas gastrorresistentes, el ensayo de disolución de las cuales consiste en la aplicación de dos etapas bien diferenciadas: una etapa ácida que servirá para verificar que nuestra forma farmacéutica es capaz de permanecer inalterada a su paso por el estómago, seguida de una etapa tampón donde el principio activo se liberará de la forma farmacéutica como si se tratara de una forma farmacéutica convencional.

Según Ph Eur o la USP, los medios de disolución establecidos para llevar a cabo el ensayo de disolución de las formas farmacéuticas gastrorresistentes son, en función del método que se considere, los siguientes:

Método 1

Etapa ácida: supone agitar 1 o 2 horas una unidad de dosificación a 37 °C en 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N, extraer una alícuota y determinar la cantidad disuelta mediante un método adecuado.

Etapa tampón: añadir a los 750 mL de ácido clorhídrico de la etapa anterior 250 mL de una solución de fosfato sódico tribásico 0,20 M y ajustar a un pH de 6,8 ± 0,05, bien con ácido clorhídrico 2 N o con hidróxido sódico 2 N, si esto fuera necesario. Tomar una alícuota en el tiempo especificado y determinar la cantidad disuelta mediante un método adecuado.

Método 2

Etapa ácida: supone agitar 1 o 2 horas una unidad de dosificación a 37 °C en 1.000 mL de ácido clorhídrico 0,1 N, extraer una alícuota y determinar la cantidad disuelta mediante un método adecuado.

Etapa tampón: la solución reguladora utilizada para la etapa amortiguadora debe estar previamente calentada a 37 ± 0,5 °C. En este caso, se elimina la totalidad del ácido clorhídrico de la primera etapa y se añaden 1.000 mL de una solución reguladora pH 6,8 ± 0,05, la cual se prepara mediante la mezcla de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N con una solución de fosfato sódico tribásico en una relación 3:1. Tomar una alícuota en el tiempo especificado y determinar la cantidad disuelta mediante un método adecuado.

Las especificaciones establecidas para las formas farmacéuticas gastrorresistentes son las que se muestran en las tablas 4 y 5.

Nivel	Número de unidades ensayadas	Criterios de aceptación
A_1	6	Ningún valor individual sobrepasa una tasa de disolución del 10%
A_2	6	El valor medio de las 12 unidades ($A_1 + A_2$) no sobrepasa una tasa de disolución del 10%, y ninguna unidad individual sobrepasa una tasa de disolución del 25%
A_3	12	El valor medio de las 24 unidades ($A_1 + A_2 + A_3$) no sobrepasa una tasa de disolución del 10%, y ninguna unidad individual sobrepasa una tasa de disolución del 25%

Tabla 4: Especificaciones para la etapa ácida (Ph Eur/USP)

Nivel	Número de unidades ensayadas	Criterios de aceptación
B_1	6	Ninguna unidad es inferior a Q + 5%
B_2	6	El valor medio de las 12 unidades ($B_1 + B_2$) es igual o superior a Q, y ninguna unidad es inferior a Q – 15%
B_3	12	El valor medio de las 24 unidades ($B_1 + B_2 + B_3$) es igual o superior a Q, no más de 2 unidades son inferiores a Q – 15%, y ninguna unidad es inferior a Q – 25%

Tabla 5: Especificaciones para la etapa tampón (Ph Eur/ USP)

El valor de Q en este cuadro corresponde al 75%, a no ser que la especificación del producto diga lo contrario. En este caso, la Q expresa la cantidad total disuelta de principio activo en las dos etapas, ácida y básica, expresado en tanto por ciento de la cantidad declarada en la etiqueta. Por otro lado, los valores de 5, 15 y 25% corresponden a la cantidad disuelta, expresada en tanto por ciento, de la cantidad declarada en la etiqueta, por lo que ambos valores, Q y dichos porcentajes están expresados en los mismos términos.

A continuación se muestra un ejemplo de formas farmacéuticas gastrorresistentes, dentro de las formas farmacéuticas de liberación retardada, extraído de la monografía de la USP.

CÁPSULAS DE OMEPRAZOL

El omeprazol es un principio activo que se degrada fácilmente en el estómago; por ello, se ha de formular como una forma farmacéutica gastrorresistente. La forma farmacéutica en la que se encuentra el omeprazol son pellets gastrorresistentes que se dosifican normalmente en cápsulas duras de gelatina. Este hecho indica que el ensayo de disolución ha de cumplir con los requisitos que se marcan en la formas farmacéuticas de liberación retardada, concretamente, las gastrorresistentes.

La monografía de la USP correspondiente a cápsulas de liberación retardada de omeprazol establece dos procedimientos posibles para llevar a cabo el ensayo de disolucuión, si bien, como ejemplo, sólo se presenta el procedimiento número 1 de dicha monografía.

Etapa ácida

Condiciones del ensayo

- Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,1 N
- Volumen de disolución:500 mL
- Aparato: equipo tipo palas
- Velocidad de agitación: 100 rpm
- Tiempo de estudio: 2 horas

Procedimiento

Debido a las propias características del principio activo, en que se degrada fácilmente en medio ácido, se hace inviable su cuantificación tomando una alícuota a las 2 horas y determinando la cantidad disuelta directamente en el medio ácido, ya fuera mediante el uso de un espectrofotómetro como un cromatógrafo de líquidos. Es por ello que se propone un procedimiento alternativo para poder cuantificar la cantidad disuelta de omeprazol en el medio ácido.

Por tanto, para la determinación de la cantidad de omeprazol disuelto en el medio ácido, transcurridas las dos horas de ensayo, se filtra el medio por un tamiz de 0,2 mm de paso de luz, quedando retenidos en él los pellets. Posteriormente se limpian los pellets del ácido que se encuentre en contacto con ellos mediante el uso de agua. Inmediatamente, los pellets se transfieren a un matraz de 100 mL al que se le añade 60 ml de una solución de borato sódico 0,01 M. Se somete el matraz a ultrasonidos durante 20 minutos aproximadamente para conseguir deshacer los pellets. Posteriormente se añaden unos 20 mL de etanol (para facilitar la completa disolución del omeprazol) y finalmente se enrasa hasta 100 mL con más solución de borato sódico 0,01 M. La cantidad de omeprazol presente en los pellets se determina mediante un método cromatográfico apropiado, cuantificando dicha cantidad mediante una solución patrón adecuada y a la misma concentración.

Las especificaciones establecidas para este procedimiento 1 y etapa ácida son las siguientes:

Nivel	Número de unidades ensayadas	Criterios de aceptación
L_1	6	Ningún valor individual sobrepasa una tasa de disolución del 15%
L_2	6	El valor medio de las 12 unidades (L_1 + L_2) no sobrepasa una tasa de disolución del 20%, y ninguna unidad individual sobrepasa una tasa de disolución del 35%
L_3	12	El valor medio de las 24 unidades (L_1 + L_2 + L_3) no sobrepasa una tasa de disolución del 20%, no más de dos unidades sobrepasa la tasa de disolución de 35% y ninguna unidad individual sobrepasa una tasa de disolución del 45%

Tabla 6: Especificaciones etapa ácida para omeprazol pellets (USP)

Etapa tampón

Condiciones del ensayo

- Medio de disolución: solución reguladora de fosfatos pH 6.8
- Volumen de disolución: 900 mL
- Aparato: equipo tipo palas
- Velocidad de agitación: 100 rpm
- Tiempo de estudio: 30 minutos

Procedimiento

Para llevar a cabo la etapa tampón, se parte de nuevas cápsulas de omeprazol, por lo que previamente, dichas cápsulas tendrán que someterse a la etapa ácida, tal y como se ha descrito anteriormente. Transcurridas las 2 horas

del ensayo en la etapa ácida se añade a cada vaso 400 mL de una solución de sodio fosfato dibásico 0.235 M. Se deberá ajustar la solución resultante a 6.8 ± 0,05, ya sea con ácido clorhídrico 2 N o con hidróxido sódico 2 N, si fuera necesario. Transcurridos los 30 minutos del ensayo, tomar una alícuota de cada uno de los vasos, filtrar por filtros adecuados y del filtrado tomar 5 mL y llevarlos a un tubo de ensayo que contenga 1 mL de hidróxido sódico 0,25 M cuando se parta de cápsulas de 10 y 20 mg de omeprazol o 2 mL de hidróxido sódico cuando las cápsulas sean de 40 mg. La cantidad de omeprazol disuelta en esta etapa se determina mediante cromatografía líquida en que las soluciones patrones se preparan acordes con las diferentes dosis de las cápsulas.

Las especificaciones establecidas para esta etapa tampón y procedimiento 1 son:

- Dosis de 10 y 20 mg: ≥ 75 % (Q)
- Dosis de 40 mg: ≥ 70 % (Q)

Se ha de tener en cuenta lo descrito en el cuadro 5 para los criterios de aceptación.

3.4.- VALIDACIÓN DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Una vez el procedimiento para llevar a cabo el ensayo de disolución en el control de calidad del producto acabado está establecido, el siguiente paso que se ha de tener en cuenta es la validación de dicho ensayo de disolución, que consistirá tanto en la validación del método analítico utilizado posterior a la toma de muestra del ensayo de disolución como el propio ensayo.

Previa a esta validación, el equipo, ya sea manual o automatizado, ha de ser correctamente cualificado. En la tabla 7 se resumen las diferentes fases de cualificación que se han de llevar a cabo.

Para llevar a cabo la cualificación del equipo de disolución se ha de tener en cuenta toda una serie de parámetros críticos que influirán o podrán influir en el buen funcionamiento del equipo cuando éste se utilice en rutina. Estos parámetros críticos se recogen en la figura 2, que corresponde al análisis de la espina de pescado.

Una vez se ha cualificado el equipo, el siguiente paso es la validación del equipo para nuestro producto acabado y con las características o parámetros que se hayan establecido para el mismo. Algunos de los ensayos que se han de realizar en este apartado pueden coincidir con los llevados a cabo en la fase de cualificación del funcionamiento.

Según la farmacopea europea, la validación de los sistemas automáticos, tanto si conciernen al muestreo y parte analítica como si conciernen a la preparación de los medios de disolución y a la realización del ensayo, tiene que tener en cuenta la exactitud, la precisión, y la eliminación de los riesgos de contaminación a lo largo de las operaciones de dilución, transferencia, limpieza y preparación de las muestras o disolventes.

FASES CUALIFICACIÓN	ANÁLISIS A REALIZAR	
EVALUACIÓN GMP	Evaluación si el equipo a cualificar tiene un Impacto GMP	
ESPECIFICACIÓN DE LOS REQUISITOS DEL USUARIO (URS)	Documento donde deben quedar reflejados todos los requisitos que debe cumplir el nuevo equipo. La URS se divide en 4 grupos (requisitos funcionales, requisitos técnicos. requisitos relacionados con los materiales y su certificados y requisitos de seguridad)	
ESPECIFICACIÓN FUNCIONAL	Este documento define como opera el sistema e Indica además información sobre la energía que requiere el equipo (aire comprimido. agua. helio. presión, etc.). Describe también las funciones del equipo y el software del sistema (alarmas. etc.)	
ESPECIFICACIÓN DEL DISEÑO	Este documento se divide en dos partes: -ESPECIFICACIONES DEL DISEÑO DEL HARDWARE -ESPECIFICACIONES DEL DISEÑO DEL SOFTWARE Describe el diseño del equipo (esquemas eléctricos esquemas neumáticos.etc.)	
CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO	Evidencia documental que las fases previas se han ejecutado y aprobado. Con la aprobación de este documento se acepta el diseño del equipo	
CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN	Esta fase de la cualificacion consiste en asegurar que el nuevo equipo se ha Instalado acorde con las especificaciones del diseño aportadas por el proveedor. La calibración de los elementos críticos se han de llevar a cabo en esta fase	
CUALIFICACIÓN OPERACIONAL	Esta fase de la cualificacion consiste en asegurar que el sistema funciona acorde con las especificaciones funcionales previamente establecidas. El test está focalizado principalmente en la verificación de las alarmas. Inspección del sistema, operación mecánica, tests que se realizan al software (seguridad en el acceso, manejo de los usuarios, manejo de los métodos, intervalos de la operación. mensajes e Información), ensayos de estrés. etc.	
CUALIFICACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO	Esta fase de la cualificacion consiste en asegurar 2 puntos. verificación del total cumplimiento de las especificaciones de los requisitos del usuario y verificación de la correcta operación. Para la ejecución de esta fase se puede establecer un proceso bajo condiciones de estrés. por ejemplo la calibración química del equipo, utilizando comprimidos de prednisona y ácido salicílico. Parte de la cualificación del funcionamiento puede consistir en las siguientes validaciones:	
	Validación de la desgasificación	Se recomienda el método propuesto por Curley T y colaboradores en el que el oxígeno disuelto en el medio debe estar comprendido entre 4 mg/L y 7 mg/L

Tabla 7: Actividades de la cualificación del equipo de disolución (JE Aguilar-Díaz, 2007)

[.../...]

CUALIFICACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO	Validación de la toma de muestra	De acuerdo a la farmacopea americana USP-32, la muestra debe ser tomada de la zona media y no menos de 1 cm de las paredes de los vasos, pero además en el capítulo 711 "Dissolution" especifica que si se automatiza la zona de la muestra es necesaria su validación. La estrategia propuesta es realizar un test de disolución con ácido salicílico y otro con prednisona, una vez alcanzado el tiempo estipulado por el método analítico realizar la toma de muestra simultáneamente de manera manual y automatizada de cada uno de los 6 vasos y realizar su lectura **Bombas peristálticas:** la diferencia entre ambas lecturas no debe ser mayor del ± 5%. **Bombas de pistones:** la diferencia entre ambas lecturas no debe ser mayor del ± 2%. Los límites de aceptación adoptados son los pertenecientes a la exactitud de este tipo de bombas

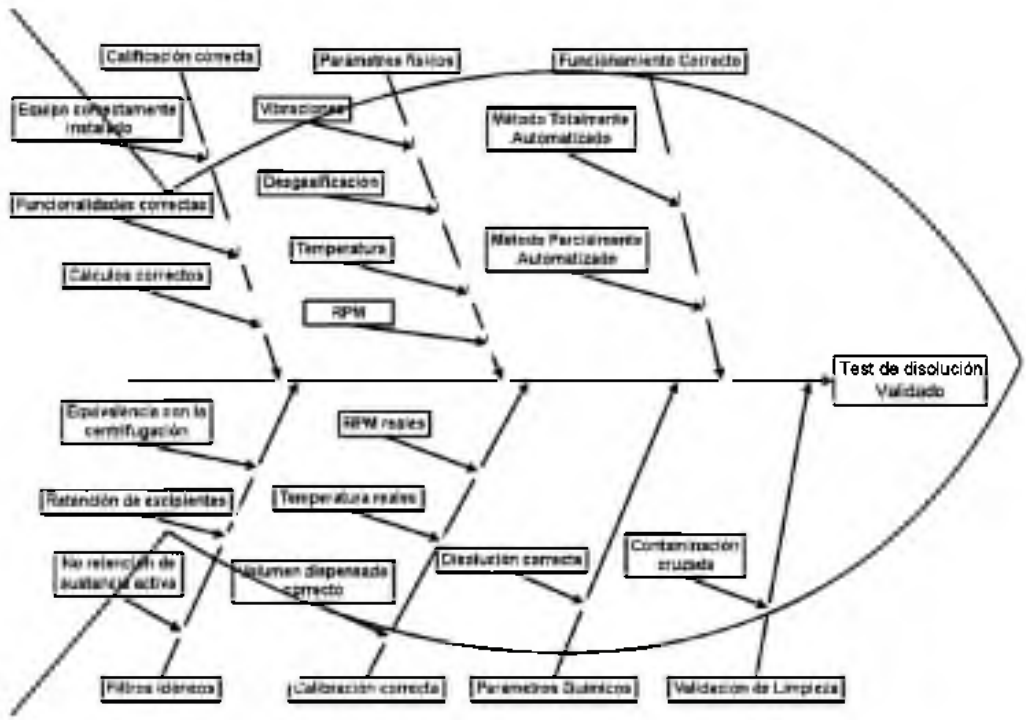


Figura 2. Esquema de análisis espina de pescado para los parámetros críticos.

Según la farmacopea americana, los parámetros que se tendrían que estudiar en la validación del ensayo de disolución son los siguientes:

Especificidad / interferencia del placebo

Con este ensayo se pretende demostrar que los resultados que se obtienen con la metódica analítica propuesta no presentan ningún tipo de interferencia por parte de los excipientes que forman parte de la formulación o cualquier producto de degradación que se pudiera formar. Para ello se debería preparar una solución con la mezcla placebo y una solución con el estándar al 100% (intentando realizar este ensayo a la temperatura de 37 °C, temperatura a la que se trabaja en el ensayo de disolución). La interferencia no debe exceder del 2%. En el caso de las formas farmacéuticas de liberación prolongada se aconseja no partir de una mezcla de excipientes que conformen el placebo, sino realizar un placebo lo más real posible a lo que sería la forma farmacéutica y determinar las interferencias en los diferentes puntos de toma de muestra establecidos para el ensayo de disolución.

Linealidad e intervalo

Se deberá realizar una linealidad que abarque como mínimo desde el porcentaje mínimo de disolución que se espera en el ensayo de disolución propuesto hasta una concentración mayor de la concentración más alta durante la liberación del principio activo. Se puede establecer una especificación mínima de $r^2 \geq 0{,}98$.

Exactitud / recuperación

Para llevar a cabo este ensayo se partirá de diferentes concentraciones que abarquen el intervalo establecido en la que se añadirá la cantidad de principio activo a evaluar y la cantidad de placebo correspondiente. Se calculará la cantidad que se recupera de principio activo respecto a la añadida, estableciéndose una especificación del 95-105% de la cantidad agregada.

Precisión

Dentro del parámetro de precisión se puede estudiar tanto la repetibilidad como la precisión intermedia. En el caso de la repetibilidad se puede medir al calcular la RSD de inyecciones múltiples o lecturas espectrofotométricas para cada solución estándar o a partir de la exactitud o de los datos de linealidad.

En cuanto a la precisión intermedia se pueden estudiar las variaciones típicas, como puede ser días diferentes, analistas diferentes e incluso equipos diferentes. Para llevar a cabo este ensayo se recomienda partir de un lote bien establecido de producto acabado y estudiar la variabilidad que se puede dar aplicando el ensayo de disolución completo para aquel producto acabado. Un

criterio típico de aceptación es evaluar la diferencia o la variabilidad entre las diferentes variables, la cual no puede exceder del 10% para tiempos que no superan el 85% y un 5% para tiempos que superan el 85%. Además también se pueden aplicar tests estadísticos como puede ser la t de Student o la aplicación del análisis de la varianza (ANOVA).

Robustez

La robustez es un parámetro que consiste en el estudio del efecto de pequeños pero deliberados cambios en el método propuesto para un determinado ensayo de disolución de un producto acabado. Estos parámetros van a depender del procedimiento de disolución y del tipo de análisis. Puede incluir entre otros, composición del medio (concentración de tensioactivos o solución tampón), pH, volumen, velocidad de agitación y temperatura.

Además de todos estos parámetros también se pueden validar ensayos como determinar la influencia del uso de filtros o no en el ensayo, estudiar cómo influye la desgasificación o comprobar que los equipos automatizados arrojan los mismos resultados que si el ensayo se realizara de forma manual.

4.- BIBLIOGRAFÍA

- Doc C.Cox. *et al.* "Pharma Tech 1978". 2(4): 40-53.
- "Quality of prolonged release oral solid dosage forms ' 3AQ19a. European Medicines Agency. London. UK 1992
- "Specifications and control tests of the finished product'. 3AQ11a European Medicines Agency. London. UK. 1992
- "Note for guidance on development pharmaceutics'. CPMP/QWP/155/96. European Medicines Agency. London. UK. 1998.
- "Note for guidance specifications: tests procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances". CPMP/ICH/367/96. European Medicines Agency. London. UK. 2000.
- Martin Siewert. Jennifer Dressman. Cynthia K. Brown. Vinod P. Shah. FIP/AAPS "Guidelines to Dissolution in vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms". AAPS PharmScitech 2003. 4 (1) Article 7 (http: www.pharmscitech.org).
- Aguilar-Díaz, JE., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Miñarro. M., Ticó. JR., Suñé-Negre, J Mª. "Contribución a la aplicación en la industrial farmacéutica del ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas". Ciencia y Tecnología Farmacéutica". 2006; 16(1): 3-10.

- JE. Aguilar-Díaz, E. García-Montoya, P. Pérez-Lozano, M. Miñarro, JR. Tico, JM. Suñé-Negre. "Contribution to the automation of the USP-II dissolution test. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences". 2007, 12: 59-64.

- "Evaluation and recommendtion of Pharmacopoeial Texts for use in the ICH region on dissolution test general", chapter Q4B Annex 7 (2009) EMEA/CHMP/ICH/645469/2008, European Medicines Agency, London, UK.

- Joh R. Crison. "Developing Dissolution Tests for Modified Release Dosage Forms: General Considerations. Application of Dissolution Tests". http://www.dissolutiontech.com/DTresour/299articles/299Crison.htm. Consultado 19/06/2009 a las 9:19.

- USP 32/NF 27, "The United States Pharmacopoeial", 32st Rev and the National Formulary, 27th ed., United States Pharmacopoelal Convention, Inc (Eds), Rockville 2009.

- "European Pharmacopoeia", 6° ed, Conseil d'Europe Ed. Strasbourg, 2010

TEMA 20.- NORMATIVAS REGULATORIAS A SEGUIR EN EL REGISTRO DE UN NUEVO MEDICAMENTO DE FORMA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Muñoz Marín, M.ª Ángeles

1.- Introducción 681
1.1.- Visión general de un expediente de Registro 681
1.2.- Tipos de procedimiento 683
1.3.- Tipos de solicitudes en Europa 684
1.3.1.- Solicitudes bibliográficas 684
1.3.2.- Solicitudes abreviadas 684
1.3.3.- Solicitudes completas 685
1.4.- Mantenimiento de un expediente de Registro en Europa 685
1.4.1.- Modificaciones del registro 685
1.4.2.- Revalidaciones 685
1.4.3.- Informes periódicos de seguridad (IPS) 686
2.- Módulo 3 de Calidad en un expediente de registro CTD (Common Technical Document) 686
2.1.- Contenido Módulo 3 686
2.1.1.- 3.2.P.2. Desarrollo farmacéutico 686
2.1.2.- 3.2.P.3. Fabricación 689
2.1.3.- 3.2.P.5. Control del producto terminado 691
2.1.4.- 3.2.P.8. Estabilidad 693
2.2.- Peculiaridades de las formas farmacéuticas de liberación prolongada 695
2.2.1.- Desarrollo farmacéutico (objetivos terapéuticos de la forma de liberación, métodos de disolución, estudios de biodisponibilidad, perfiles de disolución comparativos, comparación in vitro - in vivo) 695
2.2.2.- Análisis 696
2.2.3.- Variaciones 696
2.3.- Peculiaridades de las formas farmacéuticas de liberación retardada 697
2.3.1.- Desarrollo farmacéutico 697
2.3.2.- Análisis 697
2.3.3.- Variaciones 698
3.- Bibliografía 698

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- VISIÓN GENERAL DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO

El principal objetivo de un expediente de Registro de un medicamento es recopilar la información necesaria de dicho medicamento para que las autoridades sanitarias lo evalúen en cuanto a su **calidad, seguridad y eficacia** antes de

su comercialización. Tras dicha evaluación exhaustiva, las autoridades sanitarias autorizarán o no la puesta en el mercado del medicamento.

Los expedientes de Registro son presentados por entidades o laboratorios que serán autorizados como titulares de los medicamentos presentados, y que una vez obtengan las autorizaciones de registros tendrán una serie de obligaciones, como por ejemplo, el mantenimiento de dichos expedientes.

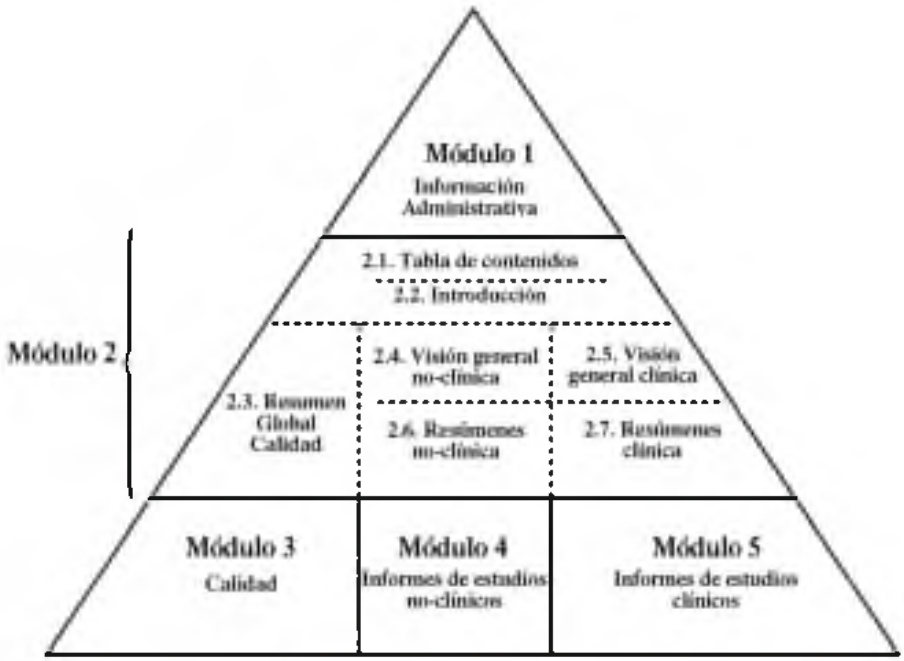


Figura 20.1. Esquema del contenido de un expediente de registro en formato CTD (*Common Technical Document*)
NTA, Vol. 2B-CTD, foreword & introduction, edition June 2006.

El expediente de Registro contiene 5 módulos de los cuales destacamos los módulos 3, 4 y 5 que se desglosan de la siguiente manera:

- **Módulo 3:** contiene toda la documentación correspondiente a la Calidad del medicamento. Se distinguen dos partes, una para el principio activo y otra para el producto terminado, y se incluye información sobre la fabricación, análisis y estabilidad de ambos. El objetivo de este módulo es demostrar la calidad del medicamento.
- **Módulo 4:** contiene todos los Informes de estudios no clínicos del medicamento. Dichos estudios son los que evalúan la farmacología, farmacocinética y toxicología del medicamento y se realizan en animales de investigación. El objetivo de este módulo es demostrar la seguridad del medicamento.

– **Módulo 5:** contiene todos los Informes de estudios clínicos del medicamento. Dichos estudios son los que evalúan la farmacología, la eficacia y la seguridad y se realizan mediante ensayos clínicos en humanos. El objetivo de este módulo es demostrar la eficacia del medicamento.

Además del expediente de registro, el fabricante del principio activo (API) deberá presentar la documentación correspondiente al principio activo que contiene el medicamento mediante un ASMF (***Active Substance Master File***). El ASMF contiene información de calidad del principio activo: fabricación y validación, análisis, caracterización del principio activo e impurezas, estabilidad, etc.

1.2.- TIPOS DE PROCEDIMIENTO

Los expedientes de registro se pueden presentar por distintos tipos de procedimientos, según el lugar o lugares donde se quieran comercializar. Centrándonos en Europa, los procedimientos existentes son:

- PROCEDIMIENTO NACIONAL

Es el procedimiento para obtener la autorización de Registro de un producto en un país europeo presentado por un laboratorio del mismo país.

- PROCEDIMIENTO EUROPEO

Procedimiento para obtener la autorización de Registro de un producto en uno o varios países europeos presentado por un laboratorio de un país europeo. Se distinguen los siguientes tipos de procedimientos:

1.- CENTRALIZADO

Procedimiento por el que se solicita autorización de un medicamento en todos los estados miembros de la Unión Europea a la vez. Su autorización es única para todos los países.

Este tipo de procedimiento es obligatorio para ciertos productos (medicamentos desarrollados por ciertos productos de biotecnología, nuevos principios activos indicados para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer, desorden neurodegenerativo y diabetes, medicamentos huérfanos…)

Otro tipo de principios activos pueden ser aceptados por este procedimiento cuando el solicitante demuestra que se trata de un nuevo principio activo o que constituye una innovación terapéutica, científica o técnica.

2.- MUTUO RECONOCIMIENTO

Procedimiento por el que se solicita una autorización en varios estados miembros de la Unión Europea (estados miembros concernidos) cuando el pro-

ducto ya estaba autorizado en un país por procedimiento nacional. Dicho país será el estado miembro de referencia para el resto de estados miembros.

3.- DESCENTRALIZADO

Procedimiento por el que se solicita una autorización en varios estados miembros de la Unión Europea a la vez cuando el producto no estaba autorizado en ningún país. En este caso se escoge un país como estado miembro de Referencia y el resto se considerarán como estados miembros concernidos.

1.3.- TIPOS DE SOLICITUDES EN EUROPA

Dependiendo del tipo de producto que queramos registrar, podemos acudir a distintos tipos de solicitudes, para los cuales, aunque utilizaremos el formato CTD internacional, tendremos que ir haciendo pequeñas adaptaciones.

Consideraremos los siguientes tipos de solicitudes:

1.3.1.- Solicitudes bibliográficas

Productos con un uso bien establecido en Europa, con un nivel aceptable de seguridad y eficacia. En este caso los módulos 4 (no clínica) y 5 (clínica) se pueden demostrar mediante bibliografía.

1.3.2.- Solicitudes abreviadas

1.3.2.1.- Consentimiento informado

El medicamento es esencialmente similar a otro, y el titular del Registro da el consentimiento para que, durante la evaluación de la Autoridad Sanitaria, se pueda utilizar la documentación del expediente original. Esta solicitud no incluirá los módulos 3, 4 y 5, simplemente se hará referencia al expediente original.

1.3.2.2.- Medicamento esencialmente similar

El medicamento es esencialmente similar a otro autorizado desde hace un mínimo de 5 años. Esta solicitud no incluye los módulos 4 y 5, sin embargo contienen un Estudio de Bioequivalencia. Son los llamados genéricos ó biosimilares.

1.3.2.3.- Híbrido

Extensiones de línea u otras solicitudes que requieran estudios no-clínicos o clínicos adicionales (diferente sal / éster complejo, con la misma molécula terapéutica, diferente vía de administración...). En estos casos se deben presentar estudios no-clínicos y/o clínicos adicionales.

1.3.3.- Solicitudes completas

El medicamento no tiene un uso bien establecido en Europa, por tanto no se puede presentar como solicitud bibliográfica ni abreviada. En este caso, se debe presentar el expediente completo, y los módulos 4 y 5 deben ser con estudios reales, dado que no se puede avalar la eficacia y seguridad del medicamento mediante bibliografía.

1.4.- MANTENIMIENTO DE UN EXPEDIENTE DE REGISTRO EN EUROPA

Una responsabilidad muy importante del titular del registro es mantener el expediente, es decir, el expediente no se finaliza una vez está autorizado, realmente ahí es cuando empieza su ciclo de vida.

Este mantenimiento se realiza mediante:

1.4.1.- Modificaciones del registro

Cualquier modificación que se realice en el medicamento y que afecte al registro deberá notificarse o solicitarse a la Autoridad Sanitaria competente. En Europa, las variaciones o modificaciones se clasifican de la siguiente manera:

VARIACIONES MENORES: TIPO I

Tipo IA: modificaciones que no tienen impacto en la calidad, seguridad o eficacia. Se consideran notificaciones, por tanto, no habrá evaluación por parte de la Autoridad Sanitaria, sino simplemente una validación de la documentación.

Tipo IB: modificaciones que tienen un impacto leve en la calidad, seguridad o eficacia. Requerirán evaluación por parte de la Autoridad Sanitaria.

VARIACIONES MAYORES: TIPO II

Son modificaciones con un alto impacto en la calidad, seguridad o eficacia. Requerirán evaluación por parte de la Autoridad Sanitaria y su tiempo de aprobación es mayor que las variaciones tipo IB.

1.4.2.- Revalidaciones

Todos los medicamentos se revalidarán una vez a los 5 años de su autorización.

1.4.3.- Informes periódicos de seguridad (IPS)

Se debe presentar un informe a las Autoridades Sanitarias con una frecuencia de 6 meses los 2 primeros años tras la autorización, anual los 2 siguientes años y entonces cada 3 años.

Este informe incluye información sobre las notificaciones de los efectos adversos y ensayos clínicos post-comercialización. Es parte de lo que se denomina "farmacovigilancia".

2.- MÓDULO 3 DE CALIDAD EN UN EXPEDIENTE DE REGISTRO CTD (COMMON TECHNICAL DOCUMENT)

2.1. CONTENIDO MÓDULO 3

El módulo 3 de un expediente de registro es el que se centra en demostrar la calidad tanto del principio activo como el producto terminado de un medicamento. La parte del principio activo suele presentarse a través de un ASMF (*Active Substance Master File*) del fabricante del principio activo o bien a través de un CEP (*Certificate of European Pharmacopoeia*), así que nos centraremos en la parte del producto terminado y destacaremos los apartados más importantes, que son los siguientes:

2.1.1.- 3.2.P.2. Desarrollo farmacéutico

Esta sección debe incluir información de los estudios de desarrollo realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación, el material de acondicionamiento, etc. Estos estudios deben diferenciarse claramente de los estudios rutinarios de control del medicamento.

Además, **esta sección debe identificar y describir los parámetros críticos de la formulación y del proceso que pueden influir en la reproducibilidad del lote, el rendimiento del producto y la calidad del mismo.**

Es importante destacar que el solicitante puede elegir realizar estudios de desarrollo farmacéutico que puedan conseguir un mayor conocimiento del rendimiento del producto a través de unos rangos más amplios de los atributos de los materiales y parámetros de proceso.

La inclusión de esta información adicional en esta sección da la oportunidad de demostrar un grado más alto de conocimiento de los atributos de los materiales, de los procesos de fabricación y su control. Esto es lo que se denomina "espacio de diseño", el cual da la oportunidad de desarrollar alcances regulatorios más flexibles para facilitar, por ejemplo:

- decisiones regulatorias basadas en el riesgo (revisiones e inspecciones).
- mejoras de los procesos de fabricación, con un espacio de diseño descrito en el expediente, sin posteriores revisiones regulatorias.

- reducción de las presentaciones tras la aprobación.
- análisis en tiempo real, alcanzar una reducción del tiempo final de liberación del producto.

3.2.P.2.1. Componentes del producto terminado

3.2.P.2.1.1. Principio activo

En esta sección se deben describir y discutir las características físico-químicas y biológicas del principio activo que puedan influir en el rendimiento y la fabricación del producto terminado, como por ejemplo solubilidad, contenido en agua, tamaño de partícula, polimorfismo, actividad biológica, permeabilidad…

También se debe evaluar la compatibilidad del principio activo con los excipientes e incluso si hubiera más de un principio activo, así como la compatibilidad entre ellos.

3.2.P.2.1.2. Excipientes

En esta sección se debe discutir sobre la elección de los excipientes, su concentración, las características que puedan influir en el rendimiento del producto terminado o su fabricación (por ejemplo, estabilidad, biodisponibilidad) y relacionarlo con sus respectivas funciones.

En algunas ocasiones se deberá evaluar la compatibilidad entre excipientes (por ejemplo, combinaciones de conservantes).

3.2.P.2.2. Producto terminado

3.2.P.2.2.1. Desarrollo de la formulación

Se debe describir un resumen del desarrollo de la formulación, incluyendo la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del producto, teniendo en cuenta el uso del producto así como su vía de administración. **El resumen debe señalar la evolución del diseño desde su inicio hasta el final y debe tener en cuenta la elección de los componentes del producto terminado** (por ejemplo las propiedades del principio activo, excipientes, material de envasado, cualquier material de dosificación que pueda haber), el proceso de fabricación y, si es posible, información sobre el desarrollo de algún producto similar.

También se debe incluir información sobre las formulaciones usadas en los ensayos clínicos de seguridad y eficacia o incluso en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

3.2.P.2.2.2. Sobredosificación

Cualquier sobredosificación del producto, aparezca en el producto final o no, debe justificarse en esta sección considerando la seguridad y eficacia del producto. En general, utilizar una sobredosificación para compensar una degradación durante la fabricación o el periodo de validez del producto, o para extender una caducidad, no es aceptable.

3.2.P.2.2.3. Propiedades físico-químicas y biológicas

Se deben describir y discutir aquellos parámetros físico-químicos y biológicos relacionados con la seguridad, rendimiento y fabricación del producto terminado como el pH, disolución, redispersión, reconstitución, tamaño de partícula, agregación, polimorfismo, propiedades reológicas, actividad biológica y/o actividad inmunológica.

Los estudios pueden incluir, por ejemplo, información que dé soporte a la elección de un ensayo de disolución frente a un ensayo de disgregación.

3.2.P.2.3. Desarrollo del proceso de fabricación

La selección del proceso de fabricación descrito en el expediente (sección 3.2.P.3.3), en particular sus aspectos críticos, deben explicarse en esta sección. Si el producto es esterilizado, debe explicarse y justificarse el método de esterilización seleccionado.

Los estudios de desarrollo deben proporcionar la base para mejoras en el proceso, validación del proceso, verificaciones continuas del proceso y las especificaciones de los controles en proceso.

Los cambios significativos entre los procesos de fabricación utilizados para fabricar lotes piloto para ensayos clínicos (seguridad, eficacia, biodisponibilidad, bioquivalencia) o estudios de estabilidad y los procesos descritos en la sección 3.2.P.3.3 del expediente deberán justificarse.

Para proporcionar una mayor flexibilidad en futuras mejoras del proceso, cuando se describe el desarrollo del proceso de fabricación, es muy útil describir sistemas de medida que permitan monitorizar los atributos críticos o puntos finales de proceso. Un buen conocimiento de la robustez del proceso puede ser muy útil en la evaluación del riesgo y su reducción, así como para dar soporte en las futuras mejoras del proceso, especialmente en conjunto con el uso de herramientas de gestión de riesgos (ver ICH Q9 Quality Risk Management).

3.2.P.2.4. Material de envasado

En esta sección se debe discutir la idoneidad del material de envasado (descrito en la sección 3.2.P.7) usado para el almacenaje, transporte y uso del producto terminado.

Debe considerarse la elección de los materiales del acondicionamiento primario, como por ejemplo, la protección de la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales con el producto (incluyendo la absorción y el desprendimiento al material de envasado) y la seguridad de los materiales. Si se considera relevante, también debe incluirse una justificación de los materiales del acondicionamiento secundario. Y si se utiliza un material de dosificación, es importante demostrar que se libera una dosis exacta y reproducible bajo condiciones de ensayo, que a ser posible, simule al máximo el uso del producto.

3.2.P.2.5. Atributos microbiológicos

Si aplica, se deben discutir en esta sección los atributos microbiológicos del producto terminado, como por ejemplo:

- El razonamiento para realizar o no realizar ensayos microbiológicos en productos no estériles.
- La selección y efectividad de los sistemas conservantes en los productos que contienen conservantes antimicrobianos.
- Para productos estériles, la integridad del material de envasado para prevenir la contaminación microbiana.

3.2.P.2.6. Compatibilidad

Se debe incluir información sobre la compatibilidad del producto con soluciones de reconstitución o materiales de dosificación (por ejemplo, precipitación del principio activo en solución, estabilidad) y debe darse información de soporte para el etiquetado.

La información debe cubrir la caducidad recomendada, a la temperatura de almacenamiento recomendada y con los extremos de concentración.

2.1.2.- 3.2.P.3. Fabricación

Los medicamentos que se comercializan en la Unión Europea deben ser fabricados bajo las Normas de Correcta Fabricación (ver Directiva 356/EEC). Muchos elementos generales de dichas normas no es necesario describirlos en el expediente de registro, como por ejemplo, las cualificaciones del personal clave, las validaciones de limpieza de los equipos de producción y de las salas, procedimientos de acondicionamiento final y etiquetado... En general, el expediente debe incluir aquellos aspectos de garantía de calidad que son específicos del medicamento.

3.2.P.3.1. Fabricante/s

Aquí se debe incluir el nombre, dirección y responsabilidad de cada fabricante, incluidos los fabricantes a terceros y cada planta de fabricación propuesta involucrada en la fabricación y análisis del producto.

3.2.P.3.2. Fórmula de fabricación

Se debe incluir aquí la fórmula industrial según el tamaño de lote incluyendo las cantidades de todos los componentes usados (incluso aquellos que se eliminan durante el proceso de fabricación), incluyendo las posibles sobredosificaciones y los estándares de referencia usados en su análisis.

Para cada componente se deben especificar los límites de aceptación máximos y mínimos. Para los principios activos los límites deben estar entre 95 y 105% y para excipientes entre 90 y 110% sin tener que dar justificación.

3.2.P.3.3. Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso

Además de incluir la descripción del proceso de fabricación, es muy útil incluir en esta sección un diagrama de flujo donde se plasme de una manera muy esquemática los diferentes pasos del proceso, mostrando los componentes implicados. También se deben indicar en este diagrama los puntos donde se realizan controles en proceso, los ensayos de productos intermedios o los realizados en el producto terminado.

Si hay pasos alternativos en el proceso también se deben indicar en esta sección.

Si se considera relevante, se describirán también los equipos utilizados, pero hay que tener en cuenta que todos los datos que se incluyan en el expediente estarán atando la futura fabricación del medicamento, a no ser que los futuros cambios sean autorizados por la Autoridad Sanitaria, por tanto, se intenta evitar incluir demasiado detalle sobre el proceso de fabricación, equipos y controles en proceso. Por tanto, si se considera que la calidad del medicamento está garantizada por el proceso de fabricación utilizado y por los ensayos realizados en la liberación, no sería necesario incluir información detallada sobre los equipos utilizados y los controles en proceso.

3.2.P.3.4. Control de los pasos críticos e intermedios

Pasos críticos: se deben incluir los ensayos realizados y los criterios de aceptación para asegurar que el proceso está bien controlado.

Intermedios: si se aíslan productos intermedios se debe incluir información sobre su calidad y control.

3.2.P.3.5. Validación del proceso

Se describen en esta sección los ensayos y estudios realizados para los pasos críticos o los ensayos críticos realizados en el proceso. Además se incluirán los resultados de dichos ensayos y los ensayos rutinarios realizados durante el proceso y a la liberación.

2.1.3.- 3.2.P.5. Control del producto terminado

3.2.P.5.1. Especificaciones

Se deben incluir las especificaciones del producto terminado. Generalmente se aplican los siguientes ensayos y criterios de aceptación en los nuevos medicamentos:

a) **Descripción:** descripción cualitativa de la forma farmacéutica (por ejemplo forma, color…). Si cualquiera de estas características cambia durante el almacenaje, el cambio deberá ser investigado y se deberán tomar las acciones pertinentes.
b) **Identificación:** ensayo de identificación para identificar el principio activo en el producto terminado que discrimine entre componentes de estructura cercana.
c) **Contenido:** es un ensayo indicativo de la estabilidad. En muchos casos se emplea el mismo procedimiento (por ejemplo HPLC) para tanto el contenido del principio activo como para la cuantificación de las impurezas.
d) **Impurezas:** impurezas orgánicas e inorgánicas (productos de degradación) y solventes residuales se incluyen en esta categoría (ver ICH ***Guidelines Impurities in New Drug Products and Residual Solvents***). Las impurezas orgánicas que vienen de la degradación del principio activo y las impurezas que se forman durante el proceso de fabricación se deben monitorizar en el nuevo producto terminado. Se deben establecer límites de aceptación para los productos de degradación específicos individuales, los cuales deben incluir tanto los productos de degradación conocidos como los no conocidos, así como el total de los mismos. Las impurezas de síntesis del principio activo son normalmente controladas durante los controles del principio activo, sin embargo, cuando esa impureza es también un producto de degradación, debe ser monitorizado e incluido en los límites del total de los productos de degradación.

Además, se recomienda incluir los siguientes ensayos en los comprimidos (recubiertos o no) y cápsulas de gelatina dura:

a) **Disolución:** en formas de liberación inmediata se establece un único punto de medida para la liberación del principio activo en formas de liberación mo-

dificada se deben establecer condiciones de ensayo específicas. Por ejemplo, para formas de liberación retardada, se establecen varios puntos de muestreo a diferentes tiempos.

b) **Disgregación:** el ensayo de disolución puede ser reemplazado por el ensayo de disgregación en los productos de disolución rápida (disolución > 80% en 15 minutos a pH 1,2, 4,0 y 6,8) y en los productos que contienen sustancias altamente solubles (dosis / volumen de solubilidad < 250 ml de pH 1,2 a 6,8).
c) **Dureza / friabilidad:** normalmente se realizan estos ensayos en los controles en proceso, aunque si las características de dureza o friabilidad tienen un impacto crítico en la calidad del producto, se deberá incluir un criterio de aceptación en las especificaciones de producto terminado.
d) **Uniformidad de dosis:** este término incluye tanto la uniformidad de masa como la de contenido del principio activo en el producto terminado. Se debe usar el procedimiento de farmacopea.
e) **Contenido en agua:** se debe incluir un ensayo para el agua cuando sea relevante. El criterio de aceptación puede justificarse con datos del efecto de hidratación o absorción de agua en el producto terminado. En algunos casos, se considera adecuado realizar una pérdida por desecación, sin embargo, es preferible utilizar un procedimiento específico para la detección de agua (por ejemplo, Karl Fischer).
f) **Límites microbiológicos:** el ensayo microbiológico es visto como un atributo de las Normas de Correcta Fabricación, así como de garantía de calidad. En general, es aconsejable analizar el producto terminado al menos que sus componentes sean analizados antes de la fabricación y se conozca mediante estudios de validación que durante el proceso de fabricación no hay riesgo de contaminación microbiana. Se deben establecer criterios de aceptación para el total de microorganismos aeróbicos, el total de levaduras y mohos, y la ausencia de bacterias específicas como por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* o *Pseudomonas aeruginosa*). Se deben utilizar procedimientos de farmacopea y con una frecuencia justificada con datos y experiencia.

3.2.P.5.2. Procedimientos de análisis

Se deben incluir los procedimientos de análisis utilizados para analizar el producto terminado.

3.2.P.5.3. Validación de los procedimientos de análisis

Se debe incluir información sobre la validación de los métodos de análisis, incluyendo datos experimentales. Esta validación debe dirigirse a los cuatro tipos de métodos analíticos más comunes:

- **Ensayos de identificación**
- **Ensayos cuantitativos para contenido de impurezas**
- **Ensayos límite para el control de impurezas**
- **Ensayos cuantitativos para la molécula activa**

Aunque hay otros métodos analíticos susceptibles de ser validados, como el ensayo de disolución o la determinación del tamaño de partícula, no es necesario incluirlos en una validación inicial de los procedimientos analíticos y se pueden incluir en documentos posteriores.

3.2.P.5.4. Análisis de lotes

Se incluye en esta sección resultados de 3 lotes incluyendo las especificaciones descritas anteriormente.

2.1.4.- 3.2.P.8. Estabilidad

3.2.P.8.1 Resumen de la estabilidad y conclusiones

En esta sección se deben resumir los estudios de estabilidad realizados, los protocolos usados y los resultados. El resumen debe incluir conclusiones con respecto a las condiciones de almacenamiento y la caducidad.

3.2.P.8.2. Protocolo de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad

Protocolo de estabilidad

El protocolo de estabilidad debe incluir información de los lotes seleccionados para el estudio, el material de envasado, los ensayos y especificaciones usadas y las condiciones de almacenamiento utilizadas.

En cuanto a los lotes seleccionados se deben incluir datos de al menos tres lotes primarios del producto terminado de la misma formulación y acondicionado en el mismo material de envasado que el propuesto para su comercialización. El proceso de fabricación debe ser lo más similar posible al de los lotes de producción y deben tener la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones que los lotes que se vayan a comercializar.

Dos de los tres lotes deben ser a escala piloto, y el tercero puede ser menor siempre que se justifique. Si es posible, los lotes de producto terminado deben fabricarse con lotes diferentes de principio activo.

Los estudios de estabilidad deben incluir ensayos de aquellos atributos del producto terminado susceptibles de cambios durante el almacenamiento y que

puedan influir en la calidad, seguridad y/o eficacia. Los métodos analíticos deben ser validados.

La frecuencia para los estudios a largo plazo es normalmente cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y anualmente hasta le fecha de caducidad propuesta.

En condiciones aceleradas, se recomienda un mínimo de 3 puntos, incluyendo el inicial y el final (e.g. 0, 3 y 6 meses) en un estudio de 6 meses. Cuando se espera (en base a la experiencia de desarrollo) que existan cambios significativos, se deben incrementar los ensayos, bien añadiendo muestras en el último punto o incluyendo un cuarto punto en el diseño del estudio.

Cuando se realice una condición de almacenamiento intermedio debido a un cambio significativo en las condiciones aceleradas, se incluirá un mínimo de 4 puntos, incluyendo inicial y final (por ejemplo 0, 6, 9 y 12 meses) en un estudio de 12 meses.

Las condiciones de almacenamiento en un caso general son las siguientes:

Estudio	Condiciones de almacenamiento	Mínimo plazo de tiempo para presentación de datos en el expediente
Largo plazo*	25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	12 meses
Intermedia**	30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR	6 meses
Acelerada	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 meses

*Es decisión del solicitante si la condición a largo plazo se realiza 25 ± 2 °C/60% HR ± 5% HR o 30 °C ± 2 °C/65% HR ± 5% HR

**Si 30 °C ± 2 °C/65% HR ± 5% HR es la condición a largo plazo no hay condición intermedia.

Si se realizan estudios a largo plazo a 25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH y hay algún cambio significativo durante los 6 primeros meses en las condiciones aceleradas, se realizarán ensayos adicionales en la condición de almacenamiento intermedia.

Compromiso de estabilidad

Cuando en el expediente no se incluyen resultados a largo plazo que cubran la caducidad propuesta, se deberá incluir un compromiso de continuar la estabilidad siguiendo el protocolo incluido con el fin de establecer firmemente la caducidad.

3.2.P.8.3. Datos de estabilidad

Los resultados de los estudios realizados de estabilidad se deben presentar en esta sección en un formato apropiado (tabular, gráfico, narrativo). Aquí también se debe incluir información sobre los métodos analíticos utilizados y la validación de los mismos (si fuesen diferentes a los utilizados en los análisis de liberación).

2.2.- PECULIARIDADES DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

2.2.1.- Desarrollo farmacéutico (objetivos terapéuticos de la forma de liberación, métodos de disolución, estudios de biodisponibilidad, perfiles de disolución comparativos, comparación in vitro - in vivo)

En esta sección del módulo 3 se debe incluir para esta forma farmacéutica el objetivo terapéutico y la justificación de la forma de liberación prolongada. Se incluyen características farmacocinéticas (AUC, $C_{máx}$, $T_{máx}$, t1/2) y características físico-químicas del principio activo (solubilidad a diferentes pH, coeficiente de partición, tamaño de partícula, polimorfismo)... que sean relevantes para el desarrollo.

El sistema de liberación prolongada debe incluir:

- **la manera en la que se alcanza la liberación prolongada (tipo de membrana, matrix, etc.).**
- **el mecanismo de liberación y cinética si se conoce (difusión, erosión, ósmosis).**
- **Unidad no-disgregante única o cápsula/comprimido disgregante conteniendo múltiples pellets, etc.**

La ratio de liberación se analiza "in vitro" mediante un ensayo de disolución a un rango de pH entre 1 y 6,8 normalmente. La farmacopea europea "*Dissolution test for solid dosage forms*" incluye detalles sobre dicho ensayo de disolución como la elección del aparato, condiciones de ensayo, validación / cualificación y criterios de aceptación.

También se debe incluir un resumen de los estudios de biodisponibilidad. Dichos estudios se deben realizar en lotes de tamaño al menos del 10% de los lotes de producción.

En algunas ocasiones se deben incluir ensayos de disolución comparativos para verificar la similitud (escalado posterior o cambios en la composición o método de fabricación).

Por otro lado, si se establece una buena correlación "in vivo"-"in vitro" (IVIVC), el ensayo de disolución "in vitro" puede llegar a utilizarse como sustituto del

comportamiento "in vivo" y, por tanto, confirmar un rendimiento terapéutico consistente en los lotes rutinarios de producción. Además, el establecer una correlación IVIVC puede reducir el número de estudios de bioequivalencia durante el desarrollo, además de que puede ser muy útil para establecer especificaciones o para tomar ciertas decisiones regulatorias, como escalados o variaciones post-aprobación.

2.2.2.- Análisis

- **En proceso:** los productos intermedios (núcleos, pellets) pueden incluir una especificación de disolución que puede ser Igual o diferente a la del producto terminado. SI es diferente se debe justificar.
- **Producto terminado:** el producto terminado debe incluir límites de aceptación validados para el ensayo de disolución. Todas las unidades deben cumplir con esta especificación, sin embargo, adicionalmente se establecerá un criterio de aceptación para un ensayo continuado por si alguna de las unidades de ensayo no cumpliera. **En el expediente se incluirán resultados de lotes industriales preferiblemente; si se incluyen resultados de lotes piloto se deberá justificar. Y en dichos resultados se incluirán valores individuales, la media y el coeficiente de variación.**

En cuanto a la especificación del ensayo de disolución, en general, se incluyen un mínimo de 3 puntos: un primer punto para excluir el "***dose dumping***" o curva dosis-efecto (normalmente entre el 20 y 30% disuelto), al menos un punto para asegurar el cumplimiento con la forma del perfil de disolución (50% disuelto aprox.) y uno para asegurarse de que la mayoría del principio activo se ha disuelto (generalmente más del 80% disuelto).

2.2.3.- Variaciones

Los requerimientos para los datos de soporte para una variación tipo II dependerán del propio cambio, independientemente de si existe o no IVIVC o si cambia el límite / ensayo de disolución. La ausencia de un ensayo de biodisponibilidad / bioequivalencia siempre se deberá justificar.

Cuando se ha establecido una correlación de Nivel A y no cambia la especificación de liberación, se pueden aceptar variaciones tipo II en base a datos "in vitro", el índice terapéutico del principio activo o la previsiblidad del IVIVC. En general, se deberán presentar datos de biodisponibilidad / bioequivalencia en aquellos productos con una correlación de Nivel B ó C o sin IVIVC establecido, al menos que se justifique.

2.3.- PECULIARIDADES DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

La mayor parte del punto anterior aplica también a las formas farmacéuticas de liberación retardada.

Las formas farmacéuticas de liberación retardada recogidas en Ph Eur son cápsulas gastrorresistentes, comprimidos y granulados.

2.3.1.- Desarrollo farmacéutico

Se debe incluir un resumen completo de los estudios de biodisponibilidad, además del razonamiento de la liberación retardada (por ejemplo, protección de la mucosa gástrica, protección del principio activo frente a la influencia del ácido gástrico…).

Dado que el papel que representan algunos excipientes es muy importante para la función del retraso de la liberación, se deberá discutir ampliamente la elección y función de dichos excipientes.

Hay 2 tipos de formulaciones para este tipo de formas farmacéuticas:

- Dosis unitaria (unidad de liberación única).
- Dosis múltiples o pellets (gran número de pequeñas unidades de liberación).

El desarrollo de las dosis unitarias es más rechazado dado que el tiempo de estancia en el estómago es impredecible y suele ser más que en dosis múltiples o pellets. Por tanto, tienen más riesgo de "***dose dumping***".

En ambas formulaciones, si la Ficha Técnica no excluye la co-administración con alimentos, se debe estudiar la gastro-resistencia a un pH más alto (2-5).

2.3.2.- Análisis

El ensayo de disolución es diferente para ambas formulaciones:

- Dosis unitaria: debe cumplir con ensayo de Ph. Eur. para la gastrorresistencia a un pH bajo (ejemplo 2) para identificar posibles daños en el recubrimiento gastro-resistente o una difusión del principio activo hacia el recubrimiento) y a un pH simulando el intestino (ejemplo 6,8).
- Dosis múltiples o pellets: en este tipo de formas se exponen las unidades en medio ácido durante 1 hora, entonces se cambia el medio (ejemplo 6,8) y se realiza el ensayo de disolución de Ph. Eur. para formas farmacéuticas sólidas.

2.3.3.- Variaciones

A diferencia de las formas farmacéuticas de liberación prolongada, a las de liberación retardada pueden aplicárseles las variaciones tipo I. Dado que el ensayo "in vitro" de la gastro-resistencia se considera relevante para la situación "in vivo", las variaciones de los excipientes responsables de la liberación retardada se pueden soportar con datos "in vitro". Los perfiles de liberación después del ensayo de gastrorresistencia no deberían cambiar.

3.- BIBLIOGRAFÍA

- EudraLex – Volume 2 – "Pharmaceutical Legislation / Notice to Applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use".
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (EMEA / CHMP / 167068 / 2004).
- CPMP/QWP/486/95 Note for Guidance on Manufacture of Finish Dosage Form
- CPMP/ICH/367/96 Note for Guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances
- CPMP/ICH/381/95 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures. Text and methodology.
- CPMP/ICH/2736/99 Note for Guidance on Stability Testing. Stability Testing of new drug substances and products.
- CPMP/QWP7604796: Quality of Modified Release Products A) Oral Solid Dosage Forms B) Transdermal Dosage Forms.

EQUIPOS E INSTALACIONES PARA LA INDUSTRIA QUÍMICO – FARMACÉUTICA Y AFINES.

PRODUCTOS SAR LABORTECNIC

- TAMIZADORAS

  TAMIZADORA RÁPIDA
  TAMIZADORA CÓNICA
  TAMIZADORA MOLINO
  TAMIZADORA CENTRÍFUGA CON RECHAZO

- MEZCLADORES

  MEZCLADOR DE BARRILES
  MEZCLADOR DE CONTENEDORES
  MEZCLADORES BICÓNICOS Y EN "V"

- REACTORES

- PRODUCT HANDLING
  TRANSFERENCIA VACÍO
  ELEVADORES
  DOSIFICACIÓN – VÁLVULAS
  CONTENEDORES
  ESTACIONES DE CARGA y DESCARGA

- EQUIPOS DE LIMPIEZA CIP: CABINAS DE LAVADO y SECADO

- **LÍNEAS DE GRANULACIÓN COMPLETAS**

  MEZCLADORAS DE ALTA VELOCIDAD (MAV)
  EQUIPOS DE LECHO FLUIDO
  PARA
  - SECADO (SLF)
  - GRANULACIÓN (GLF)
  - RECUBRIMIENTO (RLF) DE NÚCLEOS Y PELLETS

- EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO (FILM COATING)

REPRESENTACIÓN EN EXCLUSIVA DE:

SCHNEIDER (PALLETS, TRANSPALLETS y JAULAS)
MÜLLER (BARRILES DE INOXIDABLE)

SAR Labortecnic, S.A. c/ Cuzco 55 (Pol. Industrial del Besos), 08030 Barcelona.
T: 93 3456700 Fax 93 3461304; labortecnic@labortecnic.com; www.labortecnic.com